

(19)



KOREAN INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE

KOREAN PATENT ABSTRACTS

(11)Publication number: **1020000067306 A**

(43)Date of publication of application: **15.11.2000**

(21)Application number: **1019990015018**

(71)Applicant: **KOREA INSTITUTE OF SCIENCE  
AND TECHNOLOGY**

(22)Date of filing: **27.04.1999**

(72)Inventor: **CHA, GI SEOK  
HWANG, DONG JIN  
JANG, SA JEONG  
JUN, JE HO  
KIM, CHUNG SEOP  
SEO, JAE HONG**

(51)Int. Cl. **C07D413/14  
A61K 31/42**

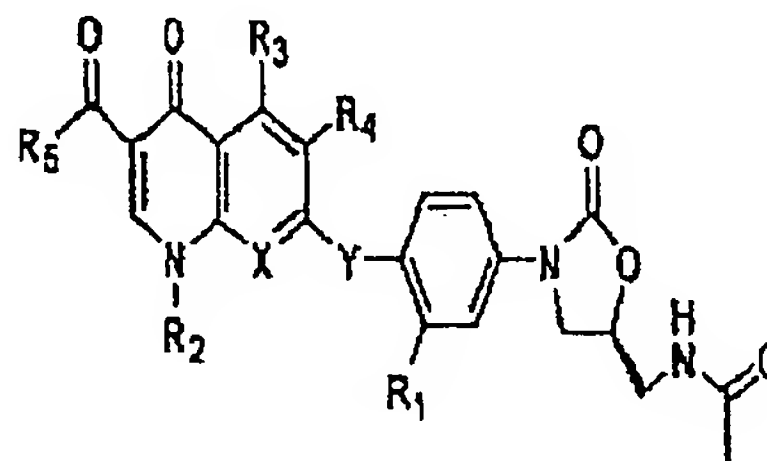
(54) **QUINOLONE SUBSTITUTED OXAZOLIDINONE  
DERIVATIVES, PROCESS FOR PRODUCING THE  
SAME AND THEIR USE AS ANTIBACTERIAL  
AGENT**

(57) Abstract:

PURPOSE: Quinolone substituted oxazolidinone capable of exhibiting an excellent antibacterial activity against resistant bacteria as a characteristic of an oxazolidinone antibacterial agent as well as maintaining a wide range of antibacterial activities of quinolone antibacterial agent, process for producing the same and their use as an antibacterial agent are provided which can be effectively used in the treatment of infectious diseases such as various bacterial infections.

CONSTITUTION: Quinolone substituted oxazolidinone of formula 1 and pharmaceutically acceptable salts thereof, which has strong antibacterial activity against existing betalactam, quinolone, vancomycin as well as having a wide range of antibacterial activities against gram-positive and gram-negative bacteria and Pseudomonas bacteria are described. In formula, R1, R2, R4, R5, X and Y are defined in the description.

COPYRIGHT 2001 KIPO



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl. <sup>6</sup> C07D 413/14 A61K 31/42		(45) 공고일자 2002년02월27일	
		(11) 등록번호 10-0324621	
		(24) 등록일자 2002년02월01일	
(21) 출원번호	10-1999-0015016	(65) 공개번호	특2000-0067306
(22) 출원일자	1999년04월27일	(43) 공개일자	2000년11월15일
(73) 특허권자	한국과학기술연구원		
	서울 성북구 하월곡2동 39-1		
(72) 발명자	김충섭		
	경기도성남시분당구구미동75우방빌라105동103호		
	서재홍		
	서울특별시성북구하월곡동39-1호독신료38호		
	전제호		
	서울특별시성동구금호동4가1573동2반		
	장사정		
	서울특별시동작구상도4동242-9		
	황동진		
	서울특별시송파구신천동17-2시영아파트74동402호		
	차기석		
	서울특별시강남구일원동한산아파트104동807호		
(74) 대리인	박장원		

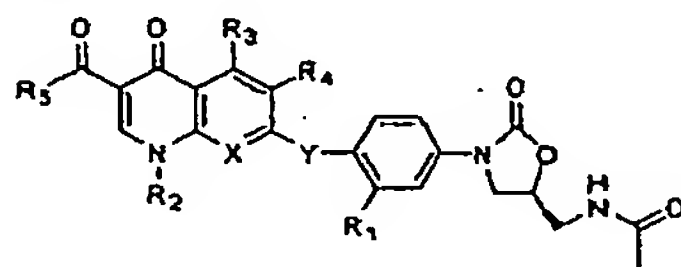
심사관 : 백경업

(54) 퀴놀론이 치환된 옥사졸리딘은 유도체 및 그의 제조 방법과 항균제로서의 용도

요약

다음 화학식 1을 갖는, 퀴놀론이 치환된 옥사졸리딘은 유도체 및 그의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하며:

화학식 1



또한, 그의 제조 방법 및 이를 함유하는 항균제 조성물을 제공한다.

## 발명의 상세한 설명

### 발명의 목적

#### 발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 새로운 퀴놀론이 치환된 옥사졸리딘 유도체 및 그의 제조 방법과 항균제로서의 용도에 관한 것이다. 좀더 구체적으로, 본 발명은 그람양성균이나 그람음성균과 녹농균은 물론이고 다약제 내성균에 대해서도 광범위하게 항균력을 나타내는, 신규한 퀴놀론이 치환된 옥사졸리딘의 광학 활성 또는 라세믹 유도체 및 그의 염, 이들의 제조방법과 인간과 동물의 박테리아 감염증 치료제로 사용될 수 있는 항균제로서의 용도에 관한 것이다.

항균력이 있는 옥사졸리딘 유도체는 E. I. Du Pont de Nemours and Company에 의해 1984년 처음 보고된(EP 127,902) 이후에, Du Pont사(USP 4,461,773; 4,705,799; 5,254,577; EP 184,170; 311,090; 312,000; 316,594; 352,781; *J. Med. Chem.*, 1989, 32, 1673; 1990, 33, 2569; 1992, 35, 1156; *Tetrahedron*, 1989, 45, 1323), Upjohn사(WO 93/09103; 93/23384; 94/13649; 95/07271; 95/25016; 96/13502; 96/23788; 96/15130; 97/10223; 97/19089; 97/21708; 97/37980; 98/54161; 99/02525; EP 359,418; USP 5,264,510; *J. Org. Chem.*, 1995, 60, 5255; 1996, 61, 6470; *J. Med. Chem.*, 1996, 39, 673; 1998, 41, 3727; 1998, 41, 5144), Bayer사(EP 693,491; 694,543; 694,544; 738,726; 789,025; 789,026; USP 5,529,998) 및 Zeneca사(WO 97/14690; 97/30995; 98/01447) 등에 의해서 다양한 유도체들이 보고되어져 왔다. 이들 옥사졸리딘 유도체들의 항균 기전은 기존 항균제와 전혀 다른 것으로 보고되고 있으며(*Antimicrob. Agents Chemother.*, 1988, 32, 150; 1988, 32, 580; 1988, 32, 1218; 1997, 41, 2132; 1998, 42, 721), 이러한 새로운 항균 기전을 통해 MRSA(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*), MRSE(methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*), QRSA(quinolone-resistant *Staphylococcus aureus*), VRE(vancomycin-resistant *Enterococci*), MDRTB(multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*)와 같이 기존 항균제에 내성을 갖는 균주들에 대해서도 높은 항균력을 보이는 특징을 갖고 있다고 알려져 있다. 그러나, 이와 같이 내성 균주들에 대해 높은 항균력을 나타내긴 하지만, 옥사졸리딘 유도체들은 그람양성균에만 항균력을 나타내는 단점을 가지고 있다.

한편, 퀴놀론계 항균제는 베타락탐계 항생제와 더불어 우수한 항균 효과를 갖고 있는 것으로 알려져 있는데, 그람양성균은 물론 그람음성균에도 강력한 항균 효과를 나타내는 특징을 갖는다. 하지만, 퀴놀론계 항균제도 QRSA와 같은 내성 균주의 출현으로 계속적으로 새로운 구조의 유도체에 대한 연구가 진행되고 있는 상황이다.

#### 발명이 이루고자하는 기술적 과제

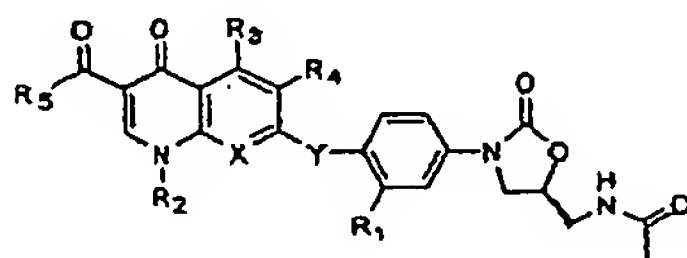
이에 따라, 본 발명은 퀴놀론과 옥사졸리딘을 화학적으로 결합시킨 새로운 화합물을 합성하여 그람 양성균과 음성균, 녹농균은 물론이고 다약제 내성균에도 항균력을 나타낼 수 있는 새로운 항균제를 개발하고자 하는 것이다.

즉, 공지 옥사졸리딘 유도체 중에서 강한 항균력을 나타내는 화합물과 퀴놀론 항균제가 공통으로 가지고 있는 치환기를 연결 고리로 하여 연결하거나 또는 적합한 스페이스(spacer)로 연결하는 방법을 통해, 퀴놀론 항균제의 광범위한 항균력을 유지하면서 옥사졸리딘 항균제의 특성인 내성균에 대한 활성도 함께 나타내는, 퀴놀론이 치환된 옥사졸리딘 유도체의 신규 화합물을 합성하는 데, 본 발명의 목적이 있다.

#### 발명의 구성 및 작용

본 발명은 다음 화학식 1을 갖는, 퀴놀론이 치환된 옥사졸리딘 유도체 및 그의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하는데:

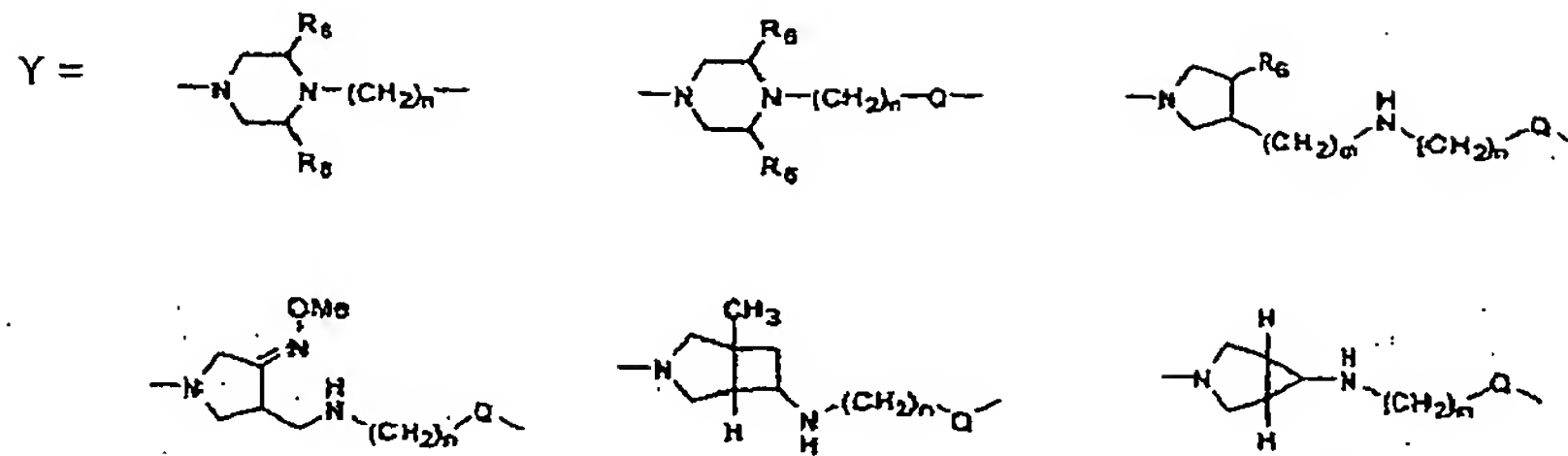
#### 화학식 1



상기 식 중에서,

R<sub>1</sub>은 수소 또는 불소이며; R<sub>2</sub>는 메틸, 에틸, 2-플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, t-부틸, 사이클로프로필, 2-플루오로사이클로프로필, 2-플루오로페닐, 4-플루오로페닐 또는 2,4-디플루오로페닐이거나, R<sub>2</sub>와 X가 함께 -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OC-의 옥사진환을 형성하는 치환기이며; R<sub>3</sub>는 수소, 아미노 또는 메틸기이며; R<sub>4</sub>는 수소 또는 불소이며; R<sub>5</sub>는 하이드록시, 아미노, N-메틸아미노, N,N-디메틸아미노, N-(2-하이드록시에틸)아미노, N-(2-하이드록시-1-메틸에틸)아미노 또는 N-모르폴리노이며; X는 질소, CH, CF, CCl, CCN, CCH<sub>3</sub>, COCH<sub>3</sub>, COCH<sub>2</sub>F 또는 COCHF<sub>2</sub>이거나, X와 R<sub>2</sub>가 함께 옥사진환, 즉, -COCH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-의 옥사진환을 형성

하는 치환기이며; Y는 다음 식 중에서 선택된 것인데:



여기서, 옥사졸리디논과 퀴놀론핵 사이의 Y 치환기의 연결은 치환기들의 좌우 치환 위치의 표시 방향과 일치하고; Q는  $-CO-$ ,  $-CH_2-$ ,  $-CHOH-$ ,  $-CHOCH_3-$ ,  $-C=NOH-$  또는  $-C=N-OCH_3-$  이며; R<sub>6</sub>는 수소 또는 메틸기이며; n과 m은 각각 0, 1 또는 2이다.

이러한 본 발명의 화합물 중에서 Y가 피페라진환으로서 1,4 위치의 질소에 치환되어 연결된 유도체들은, 이미 공지되어 있는 대부분의 항균성 옥사졸리디논 화합물처럼 그람양성균에만 강력한 항균력을 보여주었다. 그러나, Y를 연결 고리로 하는데,  $-(CH_2)_n-Q$  (여기서, n과 Q는 상기한 바와 같음)과 같은 스페이서(spacer)를 포함하며, 퀴놀론 항균제에 치환되어 있는 5 또는 6환의 유리 아민기와 옥사졸리디논 그룹이 연결된 화합물의 경우에는, 퀴놀론 항균제의 특징인 그람 양성균, 그람 음성균, 녹농균에 대한 광범위한 항균력과 옥사졸리디논 유도체의 특징인 베타락탐, 퀴놀론, 벤토마이신 등의 내성균들에 대한 강력한 항균력을 함께 보여주었다. 그러므로, 상기 화학식 1을 갖는 본 발명의 신규한 옥사졸리디논 유도체는, 연결되는 Y 치환기에 따라, 기존의 옥사졸리디논 항균제처럼 그람양성균과 이들의 내성균에 대한 감염증 치료제로 사용될 수 있음은 물론이고, 그람음성균과 녹농균 등의 광범위한 각종 세균들의 감염증 치료제로도 또한 사용할 수 있다.

좀더 구체적으로, 본 발명에서 그람양성균과 이들의 다약제 내성균에도 강한 항균력을 나타내는 바람직한 화합물로는, 상기 화학식 1에서 Y가 1,4-치환되는 피페라진환인 화합물 및 그의 염을 들 수 있으며, 가장 바람직한 화합물로는, R<sub>1</sub>이 불소이며, R<sub>2</sub>는 사이클로프로필 또는 2,4-디플루오로페닐이거나, R<sub>2</sub>와 X가 함께 옥사진환, 즉,  $-CH(CH_3)CH_2OC-$ 의 옥사진환을 형성하는 치환기이며, R<sub>3</sub>는 수소, R<sub>4</sub>는 불소, R<sub>5</sub>는 하이드록시나 N-(2-하이드록시에틸)아미노기이고, X는 질소나 CH이거나, X와 R<sub>2</sub>가 함께  $-COCH_2(CH_3)-$ 의 옥사진환을 형성하는 치환기이며, Y는 피페라진의 1,4 위치의 두 개의 질소에 결합되어 있는 화합물 및 이들의 염을 들 수 있다.

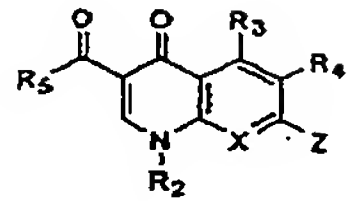
또한, 본 발명에서 그람양성균, 음성균, 녹농균은 물론이고, 기존의 베타락탐, 퀴놀론, 벤토마이신 등의 다약제 내성균을 포함하여 광범위한 항균력을 갖는 바람직한 화합물로는, 상기 화학식 1에서 Y 중의 Q가  $-CO-$  또는  $CHOH-$ 인 화합물 및 그의 염을 들 수 있으며, 가장 바람직한 화합물로는, R<sub>1</sub>이 수소 또는 불소이며, R<sub>2</sub>는 사이클로프로필 또는 2,4-디플루오로페닐이거나, R<sub>2</sub>와 X가 함께  $-CH(CH_3)CH_2OC-$ 의 옥사진환을 형성하는 치환기이며, R<sub>3</sub>는 수소이며, R<sub>4</sub>는 불소이고, X는 질소나 CH이거나, 또한 X와 R<sub>2</sub>가  $-COCH_2CH(CH_3)-$ 로 옥사진환을 이루며, R<sub>5</sub>는 하이드록시기이고, Y 치환기의 Q는  $-CO-$  또는  $-CHOH-$  이고, n과 m은 1인 화합물을 들 수 있다. 또한, Q에 치환되어 있는 5 또는 6 환의 디아민 화합물로는, 피페라진, 3-아미노메틸피롤리딘, 4-아미노메틸-3-메톡시이미노피롤리딘, 바이사이클릭 디아민으로는 [1 $\alpha$ , 5 $\alpha$ , 6 $\alpha$ ]-6-아미노-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산, [1 $\alpha$ , 5 $\alpha$ , 6 $\beta$ ]-6-아미노-1-메틸-3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄 등을 들 수 있다.

한편, 상기 화학식 1 화합물의 옥사졸리디논환의 5 위치에서의 광학 활성은 칸-인골드-프렐로그 규칙에 의해서 (S)-구조를 가진 광학활성 화합물이 (R)-구조의 화합물보다 더욱 강한 항균력을 나타내고 있으므로 본 발명에서는 옥사졸리디논환이 (S)-구조를 갖는 유도체가 항균제로서 더욱 바람직하다.

본 발명에 따르는 상기 화학식 1의 화합물은 염기 또는 산과의 약제학적으로 허용되는 염을 형성할 수 있으며, 본 발명에는 이들 염도 포함된다. 상기 화학식 1 화합물의 약제학적으로 허용되는 염에는 나트륨염, 칼륨염 등의 알칼리 금속염, 칼슘염, 마그네슘염 등의 알칼리토류 금속염 등의 무기염; 약제학적으로 허용되는 아민을 사용한 암모늄염, 트리에틸아민염, 피리딘염, N,N-디메틸에탄올아민염 등의 유기 아민과의 염; 상기 화학식 1의 화합물에 존재하는 아민과 염을 형성할 수 있는 산부가염, 예를들면, 염산염, 브롬화수소염, 황산염, 인산염 등과 같은 무기산부가염, 또는 포름산, 아세트산, 주석산(tartaric acid), 시트르산, 2-하이드록시펜탄다이오익산, 메틸설포산, 락트산, 씨크닉산, 벤젠설포산 등과 같은 유기산 부가염이 포함된다.

본 발명은 또한 상기 화학식 1의 신규한 옥사졸리디논 유도체들의 제조 방법을 제공한다. 본 발명에 의하면 상기 화학식 1의 퀴놀론이 치환된 옥사졸리디논 유도체와 그의 염은 다음 화학식 2의 화합물과 다음 화학식 3의 화합물을 반응시켜 제조할 수 있는데:

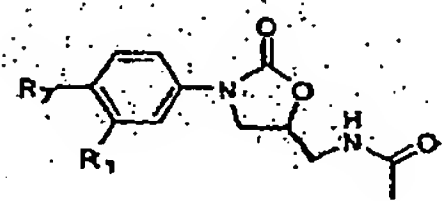
화학식 2



상기 식 중에서,

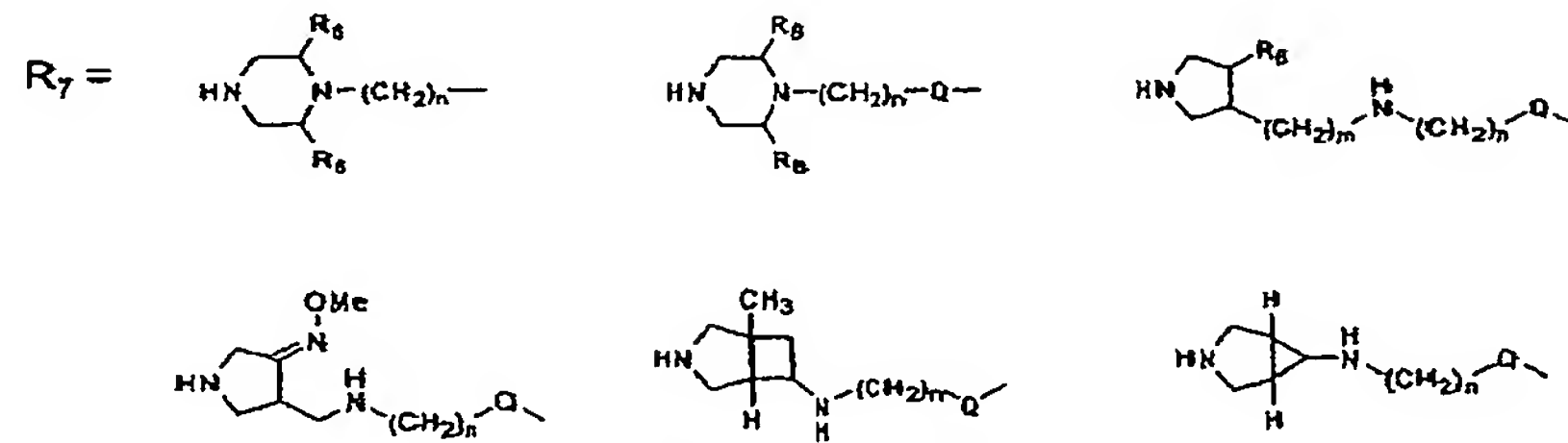
Z는 불소 또는 염소이며; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, X는 화학식 1에서 상기한 바와 같으며;

화학식 3



상기 식 중에서,

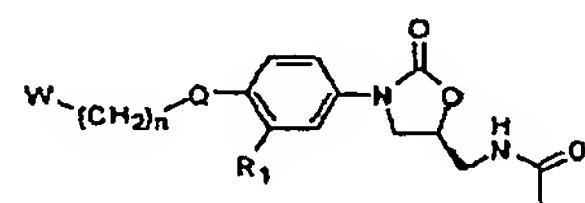
R<sub>1</sub>은 수소 또는 불소이며; R<sub>7</sub>은 다음 식 중에서 선택된 것인데:



여기서, Q, R<sub>8</sub>, n, m은 상기 화학식 1에서 전술한 바와 같다.

또한, 본 발명의 상기 화학식 1의 퀴놀론이 치환된 옥사졸리디논 유도체는 다음 화학식 4의 화합물과 다음 화학식 5의 화합물을 반응시켜 제조할 수도 있는데:

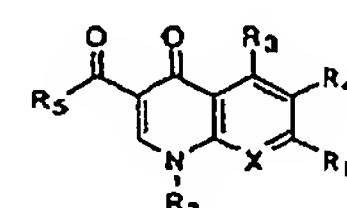
화학식 4



상기 식 중에서,

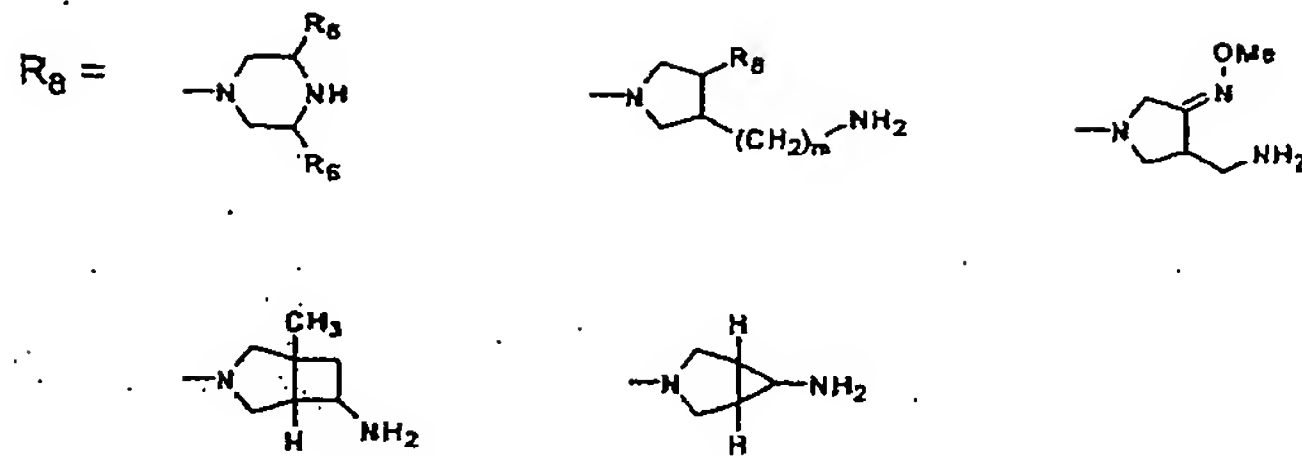
R<sub>1</sub>, Q, n은 상기 화학식 1에서 전술한 바와 같으며; W는 브롬, 염소 또는 메실, p-톨루엔설폰닐기이고;

화학식 5





상기 식 중에서,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_6$ ,  $X$ 는 상기한 바와 같으며;  $R_6$ 은 다음 식 중에서 선택된 것인데:



여기서,  $R_6$ 는 수소 또는 메틸기이며;  $m$ 은 0, 1 또는 2이며, 단, 이 방법에 따르면, 상기 화학식 1 중에서  $Q$ 를 포함하는 화합물만이 생성된다. 이  $R_6$ 의 아민들 중 키랄성이 존재하는 아민은 고유한 입체 구조를 가질 수 있다.

또한, 상기 화학식 1에서  $Q$ 가  $-CHOH-$ 인 화합물은  $-CO-$  화합물을 금속 촉매 하에서 수소 환원하여 제조할 수도 있다.

본 발명의 제조 방법에서 상기 화학식 2의 화합물은 퀴놀론 항균제를 합성하는 중간체로서 공지의 물질로서 그의 제조 방법 또한 공지된 바이며, 상기 화학식 3에서  $Y$ 가 1,4 위치에서 결합된 피페라진환인 화합물은 문헌 [*J. Med. Chem.*, 1996, 39, 673]에 개시된 방법으로 제조할 수 있다. 또한, 상기 화학식 3의 화합물은 문헌 [*J. Med. Chem.*, 1989, 32, 1673; 1990, 33, 2569; 1996, 39, 673; *Tetrahedron*, 1989, 45(5), 1323]에 기술되어있는 방법이나 이들 방법을 기준으로 변형시킨 방법에 따라 합성한 상기 화학식 4의 화합물에 화학식 5의  $R_6$  치환기인 아민의 2급 아미노기를 적합한 보호기로 보호한 아민과 반응시켜서도 용이하게 제조할 수 있다. 상기 화학식 5의 화합물은 퀴놀론 항균제의 제조 방법에서 상기 화학식 2와 상기한 바와 같이 나타낸  $R_6$ 의 아민을 반응시켜 얻을 수 있다.

이상과 같은 본 발명의 제조 방법에서는, 용매로서 디메틸포름아미드(DMF), 디메틸설폭사이드(DMSO), 메탄올, 에탄올, 아세트니트릴과 같은 극성이 큰 유기용매나 이들 용매들과 물의 혼합 용매를 사용할 수 있다. 또한, 염기로서는 피리딘, 트리에틸아민, 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(DBU) 등의 유기 아민을 사용하거나, 탄산칼륨, 탄산나트륨 등의 무기 알칼리를 사용할 수 있다.

본 발명의 제조 방법에서 반응 온도 및 시간은 사용하는 용매 등과 같은 반응 조건에 따라 달라지는데, 통상적으로 반응 온도는 상온에서부터 80 °C까지이며, 반응 시간은 약 5-12 시간 정도가 된다.

상기 화학식 1을 갖는 본 발명의 옥사졸리딘 유도체들은 일반적으로 비극성 유기 용매나 물에 대한 용해도가 좋지 못하므로 반응물을 물에 가하여 분리하거나, 비극성 유기 용매에 가하여 고체를 얻고, 극성 유기 용매로 재결정하거나 또는 컬럼 크로마토그래피에 의해서 분리 정제할 수 있다.

한편, 본 발명은 상기 화학식 1의 퀴놀론이 치환된 옥사졸리딘 유도체 및 그의 약리학적으로 허용되는 염을 유효 성분으로 함유하는 항균제 조성물을 제공한다. 전술한 바와 같이, 본 발명의 퀴놀론이 치환된 신규 옥사졸리딘 유도체는 다양한 그람양성균과 그람음성균, 녹농균에는 물론이고, 기존 항균제의 내성균에도 강력한 항균 효과를 나타낼 뿐만 아니라, 몇몇 유도체의 경우에는 각종 그람양성균 및 베타락탐 및 퀴놀론 항균제에 대한 내성을 가진 포도상구균 등에도 강한 항균력을 보여주므로 임상적으로 각종 박테리아 감염증의 치료제로서, 경구 또는 주사제로 유용하게 사용할 수 있다.

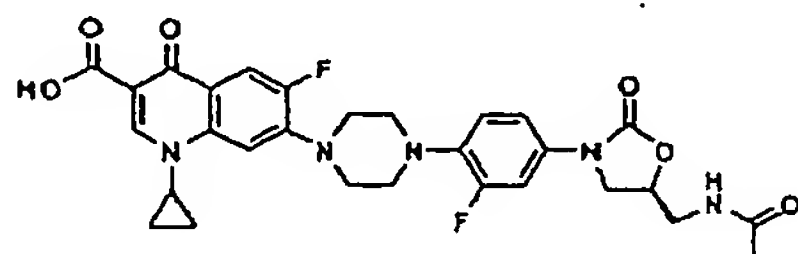
본 발명의 화학식 1의 화합물 및 그의 염을 활성 성분으로 하여 인간과 각종 박테리아 감염에 의한 질병의 예방 및 치료 목적으로 임상에서 매우 유용하게 사용할 수 있는 항균제 조성물은 통상적으로 사용하는 부형제와 함께 배합하여 약제학 분야에서 사용하는 제제, 예를 들면 정제, 캡슐제, 트로키제, 현탁제, 액제 등의 경구용 제제, 주사용 용액 또는 현탁제로서의 주사용 제제 또는, 좌제, 연고제, 크림제 등의 국소용 제제로 제형화할 수 있다. 바람직하게는, 경구용 정제, 정맥 주사 또는 근육 주사제로 제형화시키는 것이 적합하다. 주사제의 수소 이온 완충제로는 리신, 아르기닌, N-메틸글루카민, 시트르산나트륨, 중조, 트리스(히포소포스페이트) 등을 사용할 수 있다.

본 발명은 다음 실시예를 통해 더욱 상세히 설명될 수 있으나, 이들은 본 발명을 예시하고자 하는 것일 뿐이지 본 발명이 이에 국한되는 것은 아니다.

## 제조예

### 실시예 1

7-[4-(4-((5S)-5-((아세틸아미노)메틸)-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일)-2-플루오로페닐)피페라지노]-1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로-3-퀴놀린카복실산:



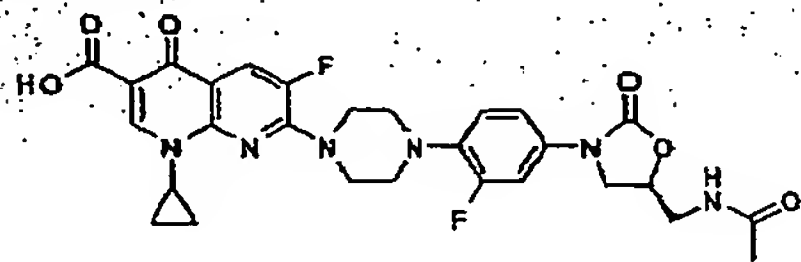
N1-[[ (5S)-3-(3-플루오로-4-피페라지노페닐)-2-옥소-1,3-옥사졸란-5-일]메틸]아세트아미드 염산염 [*J. Med. Chem.*, 1996, 39, 673] 1.0 g (2.68 mmol)과 1-시클로프로필-6-플루오로-7-클로로-4-옥소-1,4-디하

이드로-3-퀴놀린카르복실산 [*Liebigs Ann. Chem.*, 1987, 29] 1.51 g (5.36 mmol)을 DMSO 27 mL에 가하고 DBU 0.84 mL (5.62 mmol)를 적가한 후, 135-140 °C의 온도에서 10 시간 교반하였다. 용매를 감압증류로 제거한 후 남은 유상 잔여물에 메틸알콜 200 mL를 가한후, 상온에서 1 시간 교반하였다. 석출된 고체를 여과 건조한 후 컬럼 크로마토그래피(아세토니트릴 : 물 = 10 : 1)에 의해 정제하여 원하는 화합물 0.35 g(수율: 22%)을 얻었다.

mp 235-237 °C(dec.); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 8.67 (s, 1H), 8.25(t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 7.18 (m, 2H), 4.72 (m, 1H), 4.10 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.71 (dd, J = 8.8 Hz, J' = 6.6 Hz, 1H), 3.50 (bs, 4H), 3.41 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.22 (bs, 4H), 1.84 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.20 (d, J = 1.7 Hz, 2H); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3314(w), 1752(s), 1654(m), 1628(s), 1516(s), 1668(s), 1380(m), 1330(m), 1224(s).

#### 실시예 2

7-[4[(4-[(5S)-5-[(아세트아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일]-2-플루오로페닐)피페라지노]-1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-3-카르복실산

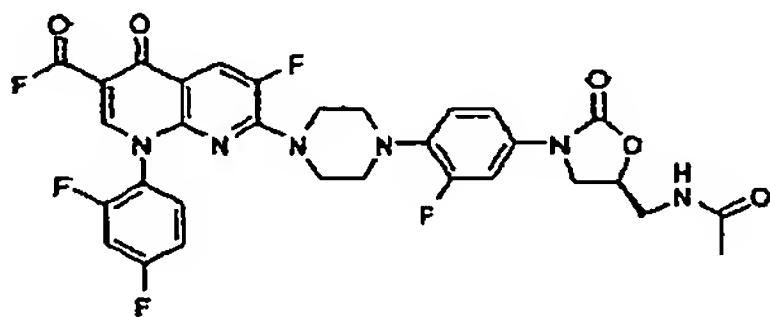


N1-[(5S)-3-(3-플루오로-4-피페라지노페닐)-2-옥소-1,3-옥사졸란-5-일]메틸}아세트아미드 염산염 [*J. Med. Chem.*, 1996, 39, 673] 7.17 g(19.23 mmol)과 1-시클로프로필-6-플루오로-7-클로로-4-옥소-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-3-카르복실산 [*Liebigs Ann. Chem.*, 1987, 29] 5.49 g(19.42 mmol)을 DMF 100 mL에 현탁시키고, DBU 6.3 mL(42.13 mmol)를 천천히 적가한 후, 상온에서 15 시간 교반하여 반응시킨다. 반응액을 에틸아세테이트 200 mL에 현탁시킨후 30 분간 교반하고 석출된 고체를 여과 건조하여 미황색 고체 2.04 g(수율: 91%)을 얻었다.

mp 245-247 °C(dec.); <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 8.62 (s, 1H), 8.24(t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.11(d, J = 13.5 Hz, 1H), 7.52(dd, J = 14.9 Hz, J' = 2.2 Hz, 1H), 7.21-7.08 (m, 2H), 4.71(m, 1H), 4.12-4.05(m, 5H), 3.75-3.68(m, 2H), 3.40(t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.18(bs, 4H), 1.83(s, 3H), 1.22(dd, J = 13.1 Hz, J' = 7.1 Hz, 2H), 1.11(m, 2H); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3380(w), 1734(s), 1680(m), 1632(s), 1518(s), 1476(s), 1442(s), 1230(m).

#### 실시예 3

7-[4[(4-[(5S)-5-[(아세트아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일]-2-플루오로페닐)피페라지노]-1-(2,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-3-카르복실산



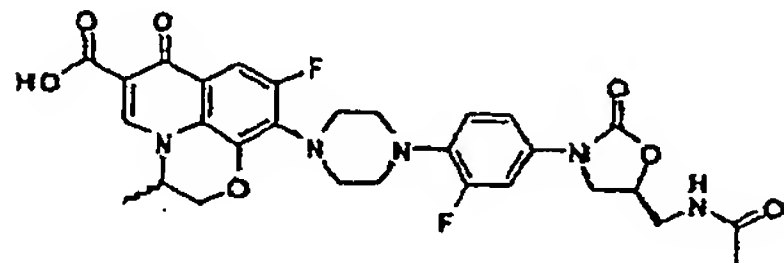
N1-[(5S)-3-(3-플루오로-4-피페라지노페닐)-2-옥소-1,3-옥사졸란-5-일]메틸}아세트아미드 염산염 [*J. Med. Chem.*, 1996, 39, 673] 0.39 g(1.06 mmol)과 1-(2,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-7-클로로-4-옥소-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-3-카르복실산 [*J. Med. Chem.*, 1996, 29, 2363] 0.38 g(1.07 mmol)을 DMF 4 mL에 현탁액화하고, 온도를 0 °C로 낮춘 후, DBU 0.33 mL(2.21 mmol)를 천천히 적가하였다. 반응물을 상온에서 19 시간 교반한 후, 디에틸에테르 15 mL에 서서히 가하여 생성된 고형 잔류물을 분리한 다음, 클로로포름(5 mL), 에틸아세테이트(5 mL), 디에틸에테르(10 mL)의 혼합 용매를 가하여 2 시간 교반한 후, 석출된 고체를 여과 건조하였다. 클로로포름과 메틸알콜(2:1)로 재결정하여 원하는 화합물 0.49 g(수율: 71%)을 얻었다.

mp 228-390 °C(dec.); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 8.87(s, 1H), 8.23(t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.19(d, J = 13.4 Hz, 1H), 7.83(dt, J = 6.0 Hz, J' = 8.7 Hz, 1H), 7.63(dt, J = 2.3 Hz, J' = 7.9 Hz, 1H), 7.48(dd, J = 13.4 Hz, J' = 2.3 Hz, 1H) 7.04(t, J = 9.3 Hz, 1H), 4.70(m, 1H), 4.07(t, J = 8.9 Hz, 1H), 3.78-3.61(m, 5H), 3.29(t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.00(m, 4H), 1.82(s, 3H); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3448(w), 1762(m), 1630(s), 1518(s), 1446(s), 1376(m), 1238(m).

#### 실시예 4

10-[4[(4-[(5S)-5-[(아세트아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일]-2-플루오로페닐)피페라지노]-9-플루

오로-3-메틸-7-옥소-2,3-디하이드로-7H-[1,4]옥사지노[2,3,4-ij]퀴놀린-6-카르복실산

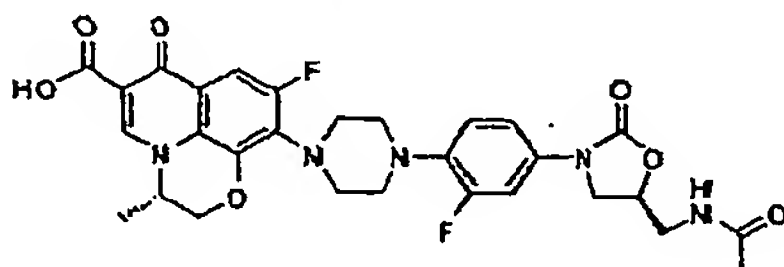


N1-((5S)-3-(3-플루오로-4-피페라지노페닐)-2-옥소-1,3-옥사졸란-5-일)메틸}아세트아미드 염산염 [J. Med. Chem., 1996, 39, 673] 0.213 g (0.57 mmol)과 (±)-9,10-디플루오로-3-메틸-7-옥소-2,3-디하이드로-7H-[1,4]옥사지노[2,3,4-ij]퀴놀린-6-카르복실산 [Chem. pharm. Bull., 1984, 32, 4907] 0.321 g (1.14 mmol)을 DMSO 6 mL에 가하고 DBU 0.19 mL (1.22 mmol)를 첨가한 후 95-100 °C에서 15 시간 교반하였다. 용매를 감압으로 제거한 후, 남은 유상 잔류물에 메틸알콜 20 mL를 가한 다음, 상온에서 1 시간 동안 교반하였다. 석출된 고체를 컬럼 크로마토그래피(아세토니트릴 : 물 = 10 : 1)에 의해 정제하여 원하는 화합물 0.184 g (수율: 39%)을 얻었다.

mp 248-250 °C (dec.); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 8.97(s, 1H), 8.24(t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.62(d, J = 12.2 Hz, 1H), 7.51(dd, J = 14.9 Hz, J' = 2.2 Hz, 1H), 7.22-7.14(m, 2H), 4.94(m, 1H), 4.71(m, 1H), 4.61(d, J = 1.06 Hz, 1H), 4.40(d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.10(t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.71(dd, J = 9.0 Hz, J' = 6.4 Hz, 1H), 3.47(d, J = 4.3 Hz, 4H), 3.41(t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.12(d, J = 4.3 Hz, 4H), 1.84(s, 3H), 1.47(d, J = 6.6 Hz, 3H); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3298(w), 1744(s), 1720(s), 1654(m), 1622(s), 1518(s), 1460(s), 1412(m), 1292(m), 1232(s).

#### 실시예 5

(3S)-10-[4-((4-((5S)-5-((아세트아미노)메틸)-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일)-2-플루오로페닐)피페라지노)-9-플루오로-3-메틸-7-옥소-2,3-디하이드로-7H-[1,4]옥사지노[2,3,4-ij]퀴놀린-6-카르복실산

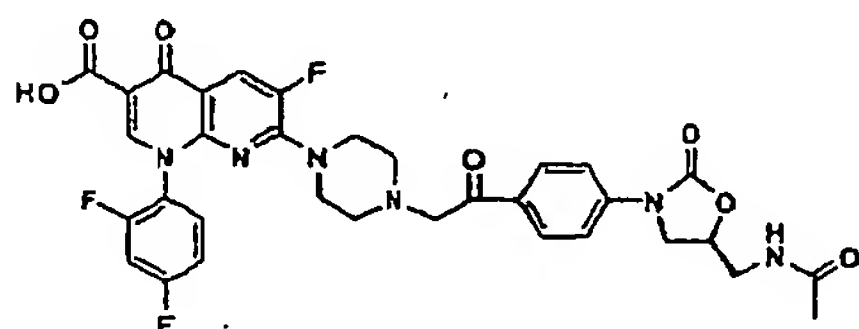


상기 실시예 4에서와 같은 방법으로 (-)-9,10-디플루오로-3-메틸-7-옥소-2,3-디하이드로-7H-[1,4]옥사지노[2,3,4-ij]퀴놀린-6-카르복실산 [J. Med. Chem., 1989, 30, 2283]을 사용하여 원하는 화합물(수율: 40%)을 얻었다.

mp 248-250 °C (dec.); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 8.98(s, 1H), 8.23(t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.62(d, J = 12.2 Hz, 1H), 7.50(dd, J = 14.8 Hz, J' = 2.2 Hz, 1H), 7.22-7.11(m, 2H), 4.93(m, 1H), 4.71(m, 1H), 4.61(d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.40(d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.09(t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.71(dd, J = 8.9 Hz, J' = 6.5 Hz, 1H), 3.46(d, J = 4.6 Hz, 4H), 3.41(t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.12(d, J = 4.4 Hz, 4H), 1.84(s, 3H), 1.47(d, J = 6.6 Hz, 3H); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3480(w), 1724(s), 1690(s), 1624(m), 1520(s), 1470(s), 1378(s), 1132(m), 1054(m).

#### 실시예 6

7-[4[2-((5S)-5-((아세트아미노)메틸)-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일)페닐]-2-옥소에틸]피페라지노]-1-(2,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-3-카르복실산



1-(2,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-4-옥소-7-피페라지노-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-3-카르복실산 [J. Med. Chem., 1986, 29, 2363] 256 mg (0.633 mmol)과 N1-((5S)-3-[4-(2-브로모아세틸)페닐]-2-옥소-1,3-옥사졸란-5-일)메틸}아세트아미드 [J. Med. Chem., 1990, 33, 2569] 250 mg (0.704 mmol)을 DMF 4 mL에 가하고 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 183.7 mg (1.329 mmol)을 가한 후에 40 °C에서 6 시간 교반하여 반응시켰다. 이 반응액을 40 mL의 물에 가하고 1N 염산을 사용하여 pH를 5-6으로 조정하였다. 생성된 고체를 여과, 건조한 후에 컬럼 크로마토그래피(클로로포름 : 메탄올 = 4 : 1)에 의해 정제하여 원하는 화합물 180 mg (수율: 42%)을 얻었다.

mp 135-137 °C (dec.); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>+MeOH-d<sub>4</sub>, 300 MHz) δ 8.60 (s, 1H), 8.05(d, J = 14.4 Hz, 1H), 7.90(d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.62(m, 1H), 7.55(d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.35(q, J = 7.1 Hz, 1H), 7.05(m, 1H), 4.75(m, 1H), 4.05(t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.80(t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.65(s, 4H), 3.05(s, 2H), 2.45(s, 4H), 1.95(s, 3H); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3450(br), 3070(m), 2938(m), 1762(s), 1763(s), 1518(m).

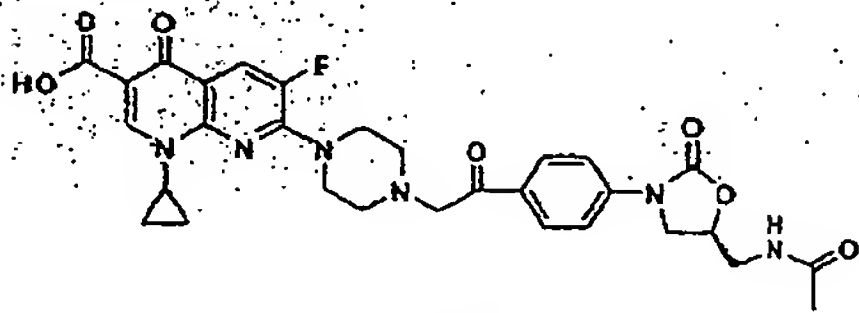


상기 화합물의 메탄설폰산염 합성: 상기한 바와 같은 방법으로 얻어진 화합물 110 mg(0.16 mmol)을 메탄올 10 mL에 용해시키고 메탄설폰산 0.053 mL(0.81 mmol)을 적가한 후, 상온에서 30 분간 교반하였다. 반응물을 디에틸에테르 50 mL에 가한 뒤 생성되는 고체를 여과건조하여 백색 고체상으로 원하는 화합물 102 mg(수율: 82%)을 얻었다.

mp 173-174 °C(dec.); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 8.95 (s, 1H), 8.30(d, J = 14.4 Hz, 1H), 8.25(t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.05(d, J = 8.0, 2H), 7.82(q, J = 7.5 Hz, 1H), 7.75(d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.60(dt, J = 7.5 Hz, J' 1.3 Hz, 1H), 7.35(dt, J = 7.5 Hz, J' = 1.3 Hz, 1H), 5.05(s, 2H), 4.80(m, 1H), 4.20(t, J = 8.3 Hz, 1H), 3.80(t, J = 8.3 Hz, 1H), 3.75(s, 4H), 3.55(s, 2H), 3.45(s, 4H), 2.30(s, 3H), 1.80(s, 3H); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3450(m), 3070(m), 2940(m), 1762(s), 1643(s), 1452(s), 1221(m), 977(m).

#### 실시예 7

7-[4{2-[(5S)-5-[(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일}페닐)-2-옥소에틸]피페라지노-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-3-카르복실산



1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-7-피페라지노-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-3-카르복실산[*Liebigs Ann. Chem.*, 1987, 29]을 사용하여 상기 실시예 6에서와 같은 방법에 의해 얻어진 고체를 DMF로 재결정하여 순수한 목적 화합물(수율: 24%)을 얻었다.

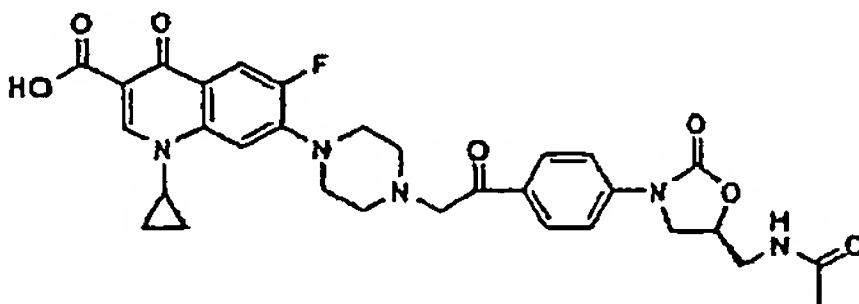
mp 182-185 °C (dec.); <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 8.62 (s, 1H), 8.25(t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.05(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.65(d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.74(m, 1H), 4.20(t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.75(s, 4H), 1.80(s, 3H), 1.2(m, 2H), 1.05(m, 2H); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3446(br), 3067(w), 1771(w), 1741(w), 1641(s), 1487(s), 1452(s), 1222(s), 1053(m), 565(w).

상기 화합물의 메탄설폰산염 합성: 상기한 바와 같은 방법으로 얻어진 화합물을 사용하고, 상기 실시예 6의 메탄설폰산염 합성 방법을 이용하여 원하는 화합물(수율: 87%)을 얻었다.

mp 208-210 °C(dec.); <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 8.69(s, 1H), 8.25(t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.20(s, 1H), 8.05(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.78(d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.10(bs, 2H), 4.80(m, 1H), 4.20(t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.55-3.90(m, 6H), 3.30(bs, 4H) 2.30(s, 3H), 1.25(m, 2H); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3057(br), 2947(w), 1751(s), 1646(s), 1447(s), 1227(s), 1053(m), 978(m), 784(w).

#### 실시예 8

7-[4{2-[(5S)-5-[(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일}페닐)-2-옥소에틸]피페라지노-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로-3-퀴놀린카르복실산



1-사이클로프로필-6-플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소-7-(1-피페라지닐)-3-퀴놀린카르복실산[U.S. Pat. 4,670,444 (1983)]을 사용하여 실시예 6에서와 같은 방법에 의해 백색 고체상의 원하는 화합물(수율: 90%)을 얻었다.

mp 208-209 °C (dec.); <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 8.65(s, 1H), 8.25(t, J = 7.0 Hz, 1H), 8.07(d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.90(d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.69(d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.58(d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.07(d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.90(d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.69(d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.58(d, J = 7.7 Hz, 1H) 4.75(t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.95(s, 2H), 3.81(m, 2H), 3.45(t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.35(bs, 4H) 2.75(bs, 4H), 1.82(s, 3H), 1.32(m, 2H), 1.19(m, 2H); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3500(br), 3326(w), 1771(s), 1740(s), 1641(s).

상기 화합물의 염산염 합성: 메탄올 50 mL에 아세틸클로라이드 0.5 mL를 조심스럽게 가한 후 15 분간 상온에서 교반하였다. 이 용액에 상기 방법에 의하여 얻어진 화합물 1.2 g(1.98 mmol)을 가하고 상온에서 약 30 분간 교반하였다. 반응액을 에틸아세테이트 500 mL에 가한 뒤 생성된 고체를 여과하고 디에틸에테르로 세척후 건조하여 원하는 화합물 1.2 g(수율: 94%)을 얻었다.

mp 190-193 °C (dec.); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 10.90(bs, 1H), 8.69(s, 1H), 8.30(t, J = 5.6

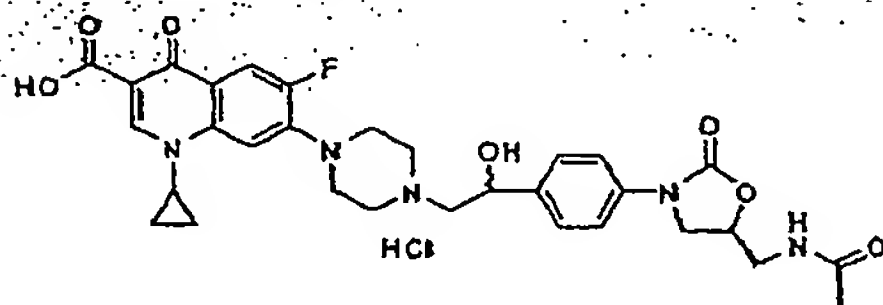
Hz, 1H), 8.05(d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.99(d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 7.79(d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.65(d,  $J = 7$  Hz, 1H) 5.20(bs, 2H), 4.79(m, 1H), 4.20(t,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 3.30-3.95(m, 8H), 1.80(s, 3H), 1.35(m, 2H), 1.20(m, 2H); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2857(w), 1771(s), 1726(m), 1512(s), 1227(s), 1048(m), 978(m).

상기 화합물의 메탄설폰산염 합성: 상기한 바와 같은 방법으로 얻어진 화합물을 사용하고, 상기 실시예 6의 메탄설폰산염 합성 방법을 이용하여 원하는 화합물(수율: 95%)을 얻었다.

mp 139-141 °C (dec.);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  10.45(bs, 1H), 8.69(s, 1H), 8.29(t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 8.06(d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.98(d,  $J = 13.3$  Hz, 1H), 7.80(d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.65(d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 5.18(s, 2H), 4.80(m, 1H), 4.20(t,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 4.00-3.80(m, 6H), 3.80-3.60(bs, 4H), 3.60-3.30(m, 1H), 2.32(s, 3H), 1.82(s, 3H), 1.35(m, 2H); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3500(br), 3326(w), 3077(w), 1771(w), 1641(s), 1616(m).

#### 실시예 9

7-[4-[2-[(5S)-5-[(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일]페닐]-2-하이드록시에틸]피페라지노-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로-3-퀴놀린카복실산 염산염

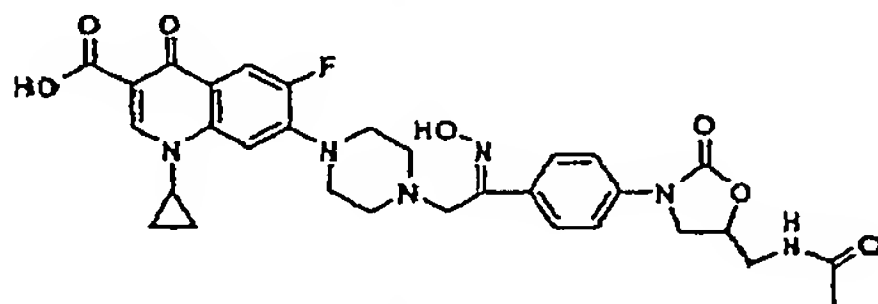


7-[4[2-(4-{(5S)-5-[(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일}페닐)-2-옥소에틸]피페라지노]-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로-3-퀴놀린카복실산 [실시예 8] 0.100 g(0.165 mmol)을 메탄올 200 mL에 현탁시키고 1N 염산 0.4 mL를 천천히 가하여 고체가 모두 용해한 후, Pd/C 0.03 g을 가하고 수소 기류하의 상압, 상온 조건에서 24 시간 동안 반응시켰다. 촉매를 셀라이트(Celite)를 사용하여 여과하고 여액을 감압 농축하여 미색 고체 0.107 g(수율: 100%)을 얻었다.

mp 206-208 °C (dec.);  $^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  10.58(bs, 1H), 8.70(s, 1H), 8.28(t,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 7.99(d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 7.63(d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.58(d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.46(d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.32(bs, 1H), 5.21(m, 1H), 4.74(m, 1H), 4.13(t,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 3.92-3.74(m, 8H), 3.42-3.28(m, 6H), 1.83(s, 3H), 1.34(m, 2H); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3246(w), 3067(w), 2594(w), 1740(s), 1628(s), 1490(s).

#### 실시예 10

7-[4-[2-(4-{(5S)-5-[(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일}페닐)-2-하이드록시아미노에틸]피페라지노]-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로-3-퀴놀린카복실산



1-사이클로프로필-6-플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소-7-(1-피페라지닐)-3-퀴놀린카복실산 [U.S. Pat. 4,670,444 (1983)] 55 mg(0.166 mmol)과  $\text{K}_2\text{CO}_3$  60 mg(0.434 mmol)을 아세트니트릴 25 mL에 현탁시킨 후 N1-[(5S)-3-[4-(2-브로모-1-하이드록시아미노에틸)페닐]-2-옥소-1,3-옥사졸란-5-일]메틸)아세트아미드 [실시예 19] 80 mg(0.216 mmol)을 가하였다. 이 혼합물을 24 시간 상온 교반 반응 후 생성된 고체를 여과 건조하여 미색 고체상의 원하는 화합물 81 mg(수율: 80%)을 얻었다.

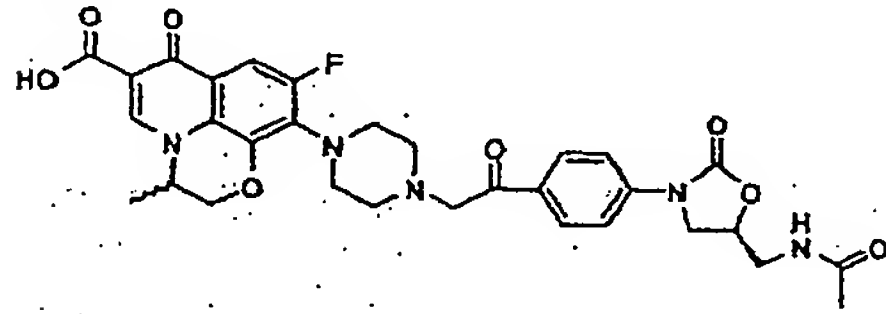
mp 193-195 °C (dec.);  $^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  11.03(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.25(t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.89(d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 7.75(d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.57-7.53(m, 3H), 4.74(m, 1H), 4.15(t,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 3.79-3.74(m, 2H), 3.44-3.41(m, 3H), 3.26(bs, 4H), 2.62(bs, 4H), 1.83(s, 3H), 1.29(m, 2H), 1.16(m, 2H); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3288(m), 3081(w), 2834(w), 1738(s), 1632(s), 1632(s), 1512(m), 1460(m).

상기 화합물의 염산염 합성: 상기한 바와 같은 방법으로 얻어진 화합물을 사용하여 실시예 8의 염산염 합성 방법을 이용하여 원하는 화합물(수율: 70%)을 얻었다.

mp 188-191 °C (dec.);  $^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  8.68 (s, 1H), 8.31(t,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 7.97(d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 7.76(d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.65(d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.59(d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 4.76(m, 1H), 4.47(bs, 2H), 4.17(t,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 3.89-3.67(m, 10H), 3.43(m, 2H), 1.84(s, 3H), 1.32(m, 2H), 1.29(m, 2H); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3396(w), 3067(w), 2856(w), 1744(s), 1628(s), 1490(m), 1459(m).

실시예 11

10-{4-[2-(4-{(5S)-5-[(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일}페닐)-2-옥소에틸]피페라지노}-9-플루오로-3-메틸-7-옥소-2,3-디하이드로-7H-[1,4]옥사지노[2,3,4-ij]퀴놀린-6-카르복실산



9-플루오로-3-메틸-7-옥소-10-피페라지노-2,3-디하이드로-7H-[1,4]옥사지노[2,3,4-ij]퀴놀린-6-카르복실산[U.S. Pat. 4,382,892 (1982)]을 사용하여 실시예 6에서와 같은 방법에 의해 화합물(수율: 85%)을 얻었다.

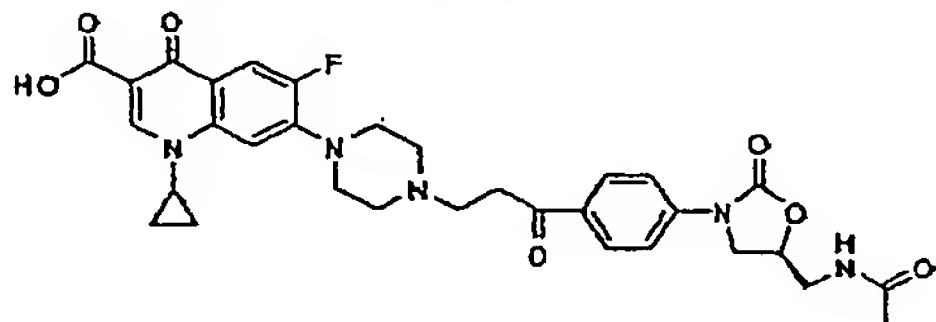
mp 117 - 120 °C(dec.); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 8.96(s, 1H), 8.25(t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.07(d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.68(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.58(d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.91(m, 1H), 4.77(m, 1H), 4.57(d, J = 10.52 Hz, 1H), 4.37(d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.19(t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.87(s, 2H), 3.81(dd, J = 9.2 Hz, J' = 6.5 Hz, 1H), 3.44(t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.29(bs, 4H), 2.66(bs, 4H), 1.83(s, 3H), 1.44(d, J = 6.6 Hz, 3H); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3452(w), 3057(w), 1748(s), 1682(s), 1618(s), 1456(s), 1228(m).

상기 화합물의 염산염 합성: 상기한 바와 같은 방법으로 얻어진 화합물을 사용하여 실시예 8의 염산염 합성 방법을 이용하여 원하는 화합물(수율: 67%)을 얻었다.

mp 120 - 123 °C; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 9.01(s, 1H), 8.33(t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.05(d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.78(d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.65(d, J = 12.1 Hz, 1H), 5.19(s, 2H), 4.95(m, 1H), 4.78(m, 1H), 4.62(d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.42(d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.21(t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.85(dd, J = 9.2 Hz, J' = 6.5 Hz, 1H), 3.72-3.61(m, 6H), 3.45(m, 2H), 3.39(m, 2H), 1.83(s, 3H), 1.47(d, J = 6.9 Hz, 3H); IR (KBr, w cm<sup>-1</sup>) 3374(m), 2936(m), 1752(s), 1687(s), 1604(s), 1520(s), 1448(s), 1220(w).

실시예 12

7-{4-[3-(4-{(5S)-5-[(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일}페닐)-3-옥소프로필]피페라지노}-1-사이클로프로필-6-플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소-7-(1-피페라지닐)-3-퀴놀린카복실산 [U.S. Pat. 4,670,444 (1983)]과 N1-[(5S)-3-[4-(3-브로모프로파노일)페닐]-2-옥소-1,5-옥사졸란-5-일]메틸아세트아미드[실시예 20]을 사용하여 실시예 6에서와 같은 방법에 의해 순수한 목적 화합물(수율: 19%)을 얻었다.



1-사이클로프로필-6-플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소-7-(1-피페라지닐)-3-퀴놀린카복실산 [U.S. Pat. 4,670,444 (1983)]과 N1-[(5S)-3-[4-(3-브로모프로파노일)페닐]-2-옥소-1,5-옥사졸란-5-일]메틸아세트아미드[실시예 20]을 사용하여 실시예 6에서와 같은 방법에 의해 순수한 목적 화합물(수율: 19%)을 얻었다.

mp 159-160 °C; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 8.65(s, 1H), 8.29(t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.05(d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.88(d, J = 13.3 Hz, 1H), 7.68(d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.52(d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.75(m, 1H), 4.18(t, J = 9.3 Hz, 1H), 3.80(m, 2H), 3.45(t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.30(bs, 4H), 3.20(t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.78(t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.65(bs, 4H), 1.85(s, 3H), 1.30(d, J = 6.3 Hz, 2H), 1.15(bs, 2H); IR (KBr cm<sup>-1</sup>) 3280(m), 1736(s), 1628(s), 1418(m), 1332(m).

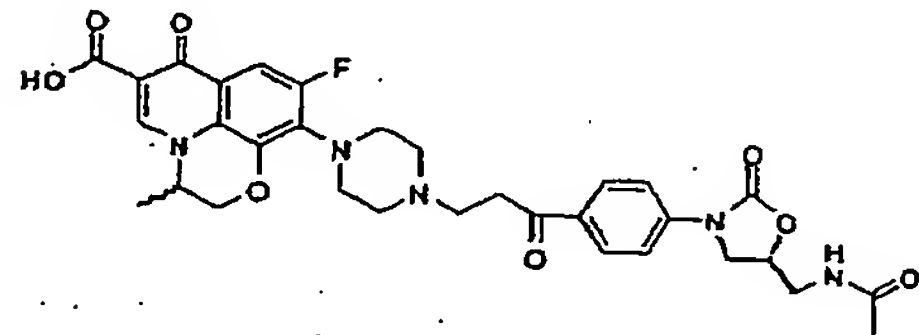
상기 화합물의 염산염 합성: 상기한 바와 같은 방법으로 얻어진 화합물을 사용하여 실시예 8의 염산염 합성 방법을 이용하여 원하는 화합물(수율: 50 %)을 얻었다.

mp 190-192 °C(dec.); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 8.70(s, 1H), 8.29(t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.08(d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.00(d, J = 13.3 Hz, 1H), 7.75(d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.65(d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.80(m, 1H), 4.20(t, J = 9.3 Hz, 1H), 3.80-3.65(m, 5H), 3.60-3.30(m, 4H), 1.85(s, 3H), 1.40-1.34(bs, 2H), 1.25-1.15(bs, 2H); IR (KBr cm<sup>-1</sup>) 3390, 1746.0, 1630.0, 1468.0, 1404.0.

실시예 13

10-{4-[3-(4-{(5S)-5-[(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일}페닐)-3-옥소프로필]피페라지노}-

9-플루오로-3-메틸-7-옥소-2,3-디하이드로-7H-[1,4]옥사지노[2,3,4-ij]-6-퀴놀린카르복실산



9-플루오로-3-메틸-7-옥소-10-피페라지노-2,3-디하이드로-7H-[1,4]옥사지노[2,3,4-ij]-6-퀴놀린-6-카르복실산 [U.S. Pat. 4,382,892 (1982)]과 N1-([(5S)-3-[4-(3-브로모프로파노일)페닐]-2-옥소-1,5-옥사졸란-5-일]메틸)아세트아미드[실시예 20]을 사용하여 실시예 6에서와 같은 방법에 의해 순수한 목적 화합물(수율: 65%)을 얻었다.

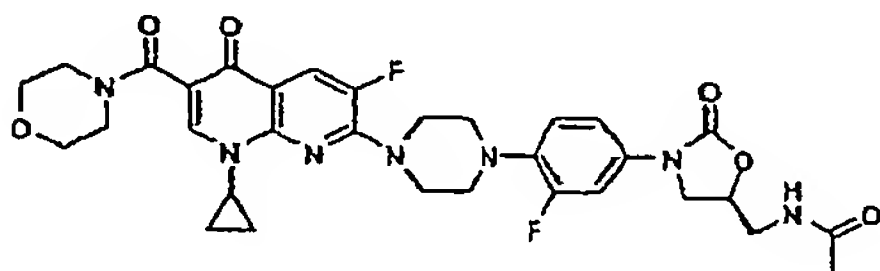
mp 156-157 °C (dec.); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 8.98(s, 1H), 8.27(t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.05(d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.70(d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.60(d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.92(m, 1H), 4.78(m, 1H), 4.58(d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.38(d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.19(t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.80(dd, J = 9.6 Hz, 1H), 3.42(t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.20-3.42(m, 6H), 2.70-2.90(bs, 2H), 2.45-2.70(bs, 4H), 1.82(s, 3H), 1.45 (d, J = 7.8 Hz, 3H); IR (KBr cm<sup>-1</sup>) 3398(s), 1746(m), 1668(m), 1632(m).

상기 화합물의 염산염 합성: 상기된 방법으로 얻어진 화합물을 사용하여 실시예 8의 염산염 합성 방법을 이용하여 원하는 화합물(수율: 78%)을 얻었다.

mp 195-198 °C (dec.); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 11.20(bs, 1H), 9.00(s, 1H), 8.30(t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.10(d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.75(d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.65(d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.95(m, 1H), 4.78(m, 1H), 4.60(d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.45(d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.20(t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.80(dd, J = 10.9 Hz, J' = 9.6 Hz, 1H), 3.80-3.40(m, 8H), 3.45(t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.40-3.10(bs, 4H), 1.82(s, 3H), 1.50(d, J = 7.8 Hz, 3H); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3398(s), 1746(m), 1668(m), 1620(m).

#### 실시예 14

N1-([(5S)-3-(4-{4-[8-시클로프로필-3-플루오로-6-(모르폴리노카르보닐)-5-옥소-5,8-디하이드로[1,8]나프티리딘-2-일]피페라지노}-3-플루오로페닐)-2-옥소-1,3-옥사졸란-5-일]메틸)아세트아미드

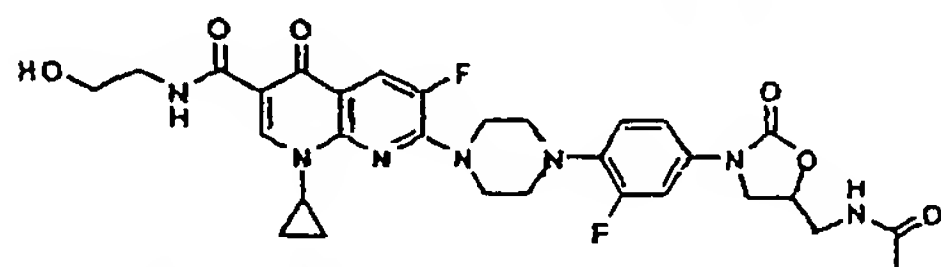


N1-[(5S)-3-(3-플루오로-4-피페라지노페닐)-2-옥소-1,3-옥사졸란-5-일]메틸)아세트아미드 염산염 [J. Med. Chem., 1996, 39, 673] 0.334 g(0.993 mmol)과 8-클로로-1-시클로프로필-6-플루오로-3-(모르폴리노카르보닐)-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-4-온[실시예 25]을 아세트니트릴 10 mL에 현탁시키고 무수 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 0.432 g(3.13 mmol)을 가한 후 60 °C에서 12 시간 반응시켰다. 반응 혼합물을 여과하여 얻은 고체를 클로로포름-메탄올(3:1) 혼합 용매에 현탁후 녹지 않은 고체를 여과하여 제거하였다. 여액을 농축하여 잔사에 아세트니트릴을 가하여 교반후 불용물을 제거하고 여액을 디이소프로필에테르에 가하여 생성되는 고체를 여과건조하여 원하는 화합물 0.220 g(수율: 36%)을 얻었다.

mp 110-120 °C (dec.); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 8.26(t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.02(s, 1H), 7.96(d, J = 13.6 Hz, 1H), 7.54(dd, J = 13.7 Hz, J' = 2.3 Hz, 1H), 7.22-7.09(m, 2H), 4.70(m, 1H), 4.10(t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.95(bs, 4H), 3.70(dd, J = 9.3 Hz, J' = 6.6 Hz, 1H), 3.70-3.50(bs, 7H), 3.45(d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.25(bs, 2H), 3.20-3.10(bs, 4H), 1.85(s, 3H), 1.20-1.10(bs, 2H), 1.10-0.90(bs, 2H); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3097(w), 2867(w), 1760(m), 1646(s), 1586(m), 1536(m), 1482(m), 1392(m), 1332(m), 1282(m), 1237(m), 1208(m).

#### 실시예 15

N3-(2-하이드록시에틸)-7-클로로-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-3-카르복시아미드 [실시예 23]를 사용하여 실시예 14에서와 같은 방법에 의해 목적 화합물(수율: 30%)을 얻었다.



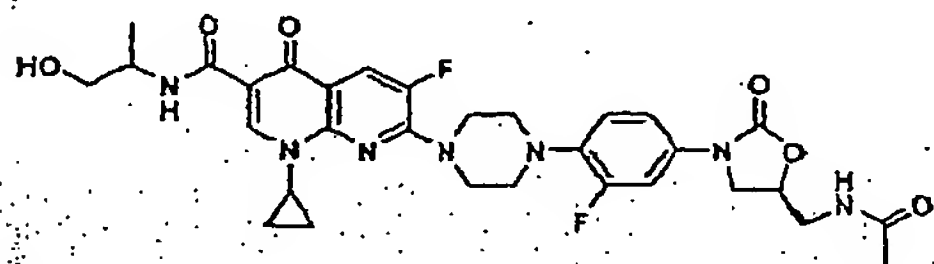
N3-(2-하이드록시에틸)-7-클로로-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-3-카르복시아미드 [실시예 23]를 사용하여 실시예 14에서와 같은 방법에 의해 목적 화합물(수율: 30%)을 얻었다.



mp 196-199 °C (dec.); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 9.96(t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.60(s, 1H), 8.25(t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.05(d, J = 13.6 Hz, 1H), 7.51(dd, J = 13.7 Hz, J' = 2.3 Hz, 1H), 7.21-7.09(m, 2H), 4.75(m, 1H), 4.10(t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.95(bs, 4H), 3.70(m, 2H), 3.50(m, 2H), 3.40(m, 4H), 3.18(m, 4H), 1.80(s, 3H), 1.20(m, 2H), 1.05(m, 2H); IR (KBr cm<sup>-1</sup>) 3406(b), 1756(s), 1671(s), 1636(s), 1571(s), 1462(s), 1437(s), 1362(m), 1232(s), 819(m).

#### 실시예 16

N3-(2-하이드록시-1-메틸에틸)-7-[4-(4-{(5S)-5-[(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일}-2-플루오로페닐)피페라지노]-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-3-카르복시아미드

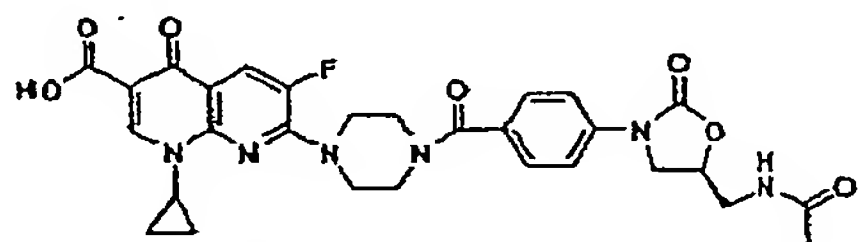


N3-(2-하이드록시-1-메틸에틸)-7-클로로-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-3-카르복시아미드 [실시예 24]를 사용하여 실시예 14와 같은 방법에 의해 원하는 화합물 (수율: 35%)을 얻었다.

mp 195-198 °C (dec.); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 9.90(d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.60(s, 1H), 8.30(t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.02(d, J = 11.8 Hz, 1H), 7.52(dd, J = 13.7 Hz, J' = 2.3 Hz, 1H), 7.22-7.09(m, 2H), 5.00-4.80(bs, 1H), 4.70(m, 1H), 4.10(t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.05-3.95(bs, 4H), 1.82(s, 3H), 1.30-1.10(m, 5H), 1.05-0.95(m, 2H); IR (KBr cm<sup>-1</sup>) 3256(b), 1766(m), 1666(s), 1631(m), 1556(m), 1437(s), 1387(s), 1222(m).

#### 실시예 17

7-[4-(4-{(5S)-5-[(아세토아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일}-2-벤조일)피페라지노]-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-3-카르복실산

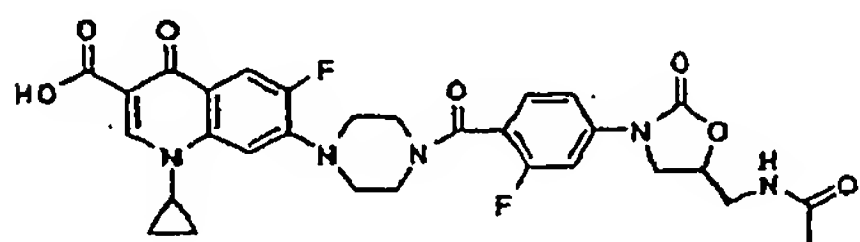


질소 기류 하에서 4-{(5S)-5-[(아세토아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일}벤조산[실시예 21] 0.100 g(0.36 mmol)을 메틸렌클로라이드 10 mL에 용해시키고 DMF 0.2 mL와 트리에틸아민 0.067 mL(0.85 mmol)를 가한 후, 0 °C에서 피바로일클로라이드 0.047 mL(0.38 mmol)를 천천히 적가하였다. 반응물을 40 분간 교반한 뒤 산무수물을 분리하지 않고 1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-7-피페라지노-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-3-카르복실산[*Liebig's Ann. Chem.*, 1987, 29] 0.119 g(0.36 mmol)을 소량의 DMF에 용해하여 서서히 가하였다. 30분간 0 °C에서 교반한 후 2시간 동안 상온에서 반응시켰다. 반응액을 얼음물에 가하고 0.5N HCl 용액으로 pH를 6~7까지 조절하여 생성된 고체를 여과하고 아세토니트릴로 재결정하여 목적 화합물 0.156 g(수율: 73%)을 얻었다.

mp 252-253 °C(dec.); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 8.62(s, 1H), 8.26(t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.12(d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.64(d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.53(d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.74(m, 1H), 4.16(t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.96(bs, 4H), 3.81-3.63(m, 5H), 3.43(t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.84(s, 3H), 1.24-1.19(m, 2H), 1.10-1.04(m, 2H); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3495(br), 3067(w), 1756(s), 1730(s), 1636(s), 1272(s), 1013(m), 741(w).

#### 실시예 18

7-[4-(4-{(5S)-5-[(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일}-2-플루오로벤조일)피페라지노]-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로-3-퀴놀린카르복실산



4-{(5S)-5-[(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일}-2-플루오로벤조산[실시예 22]과 1-사이클로프로필-6-플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소-7-(1-피페라지닐-3-퀴놀린카르복실산)[U.S. Pat. 4,670,444 (1983)]을 사용하여 실시예 17과 같은 방법에 의해 원하는 화합물(수율: 78%)을 얻었다.

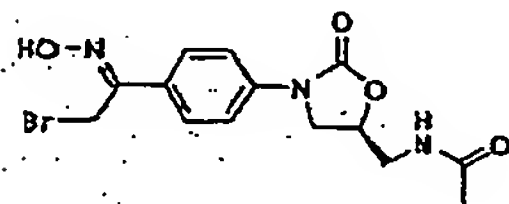
mp 254-256 °C; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 15.17 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.28 (m, 1H); 7.94(d, J



= 13.1 Hz, 1H), 7.61-7.41(m, 4H), 4.77(m, 1H), 4.17(t,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 3.89(bs, 2H), 3.80-3.77(m, 2H), 3.50(bs, 2H), 3.45-3.42(m, 6H), 1.84(s, 3H), 1.33(m, 2H), 1.18(m, 2H); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3346(m), 2907(w), 1736(s), 1631(s), 1472(s), 1237(m), 1018(m), 839(w).

실시예 19

N1-({(5S)-3-[4-(2-브로모-1-히드록시이미노에틸)페닐]-2-옥소-1,3-옥사졸란-5-일}메틸)-아세트아미드

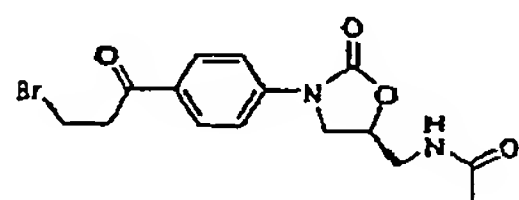


N1-({(5S)-3-[4-(2-브로모아세틸)페닐]-2-옥소-1,3-옥사졸란-5-일}메틸)아세트아미드 [*J. Med. Chem.*, 1990, 33, 2569] 1.035 g(2.92 mmol)을 메탄올 100 mL에 녹인 후 하이드록실아민 염산염 0.606 g(8.72 mmol)을 가한 후 상온에서 교반시켰다. 4시간후부터 고체가 석출되어 현탁액이 되었다. 18 시간 후 석출된 고체를 여과 건조하여 흰색 고체 0.230 g을 얻었다. 여과액은 감압 증류한 후 아세토니트릴에서 재결정하여 미색 고체 0.44 g을 얻었다(총수율: 62%).

mp 203-204 °C (dec.);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  12.01(s, 1H), 8.24(t,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 7.74(d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.60(d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 4.73(m, 1H), 4.55(s, 2H), 4.15(t,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 3.77(dd,  $J = 9.1$  Hz,  $J' = 6.6$  Hz, 1H), 3.43(t,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 1.83(s, 3H); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3314(w), 3116(w), 2969(w), 2852(w), 1720(s), 1654(m).

실시예 20

N1-({(5S)-3-[4-(3-브로모프로파노일)페닐]-2-옥소-1,5-옥사졸란-5-일}메틸)아세트아미드

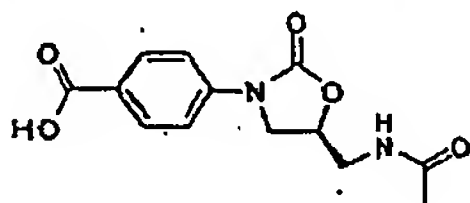


질소 기류 하에서 (S)-N-[(3-페닐-2-옥소-5-메틸옥사졸리디닐)메틸]아세트아미드 [*J. Med. Chem.*, 1989, 32, 1673] 0.920 g (3.93 mmol)을 디메틸설파이드 15 mL에 가하고 3-브로모프로피오닐클로라이드 1.59 g(9.30 mmol)을 가한 후 교반하면서 승화법으로 정제한 순수한 알루미늄클로라이드 1.30 g(9.75 mmol)을 넣고 약 2 시간 동안 환류, 교반 반응시켰다. 2 시간 뒤 반응물을 서서히 실온으로 냉각한 후 격렬하게 교반하면서 얼음물에 가하고 메틸렌클로라이드로 추출하였다. 유기층을 증류수와 소금물로 씻어준 뒤 무수 황산마그네슘으로 건조하고 용매를 감압 제거한 뒤 잔사에 디에틸에테르를 가하여 석출된 흰색 고체를 메탄올로 재결정하여 순수한 목적 화합물 0.400 g(수율: 28%)을 얻었다.

mp 156-160 °C (dec.);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  8.25(t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 8.10(d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.70(d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.78(m, 1H), 4.20(t,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 3.75-3.85(m, 3H), 3.65(t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.45(t,  $J = 4.5$  Hz, 2H), 1.85(s, 3H); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3286(b), 3096(w), 1746(s), 1678(s).

실시예 21

1-({(5S)-5-[(아세트아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일}벤조산

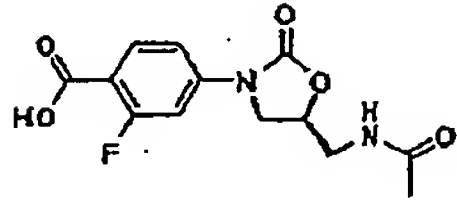


(5S)-N-[(3-(4-메틸페닐)-2-옥소-5-옥사졸리디닐)-메틸]아세트아미드(*J. Med. Chem.*, 1989, 32, 1673) 1.0 g (4.03 mmol)을 아세트산 10 mL와 아세트산 무수물 2.9 mL에 가하고 중크롬산나트륨이수화물 2.9 g(9.80 mmol)을 물 8.7 mL와 아세트산 2.2 mL에 녹인 용액을 10-15 °C에서 서서히 가하였다. 같은 온도에서 2 시간 교반 반응시킨후, 온도를 120 °C로 상승시켜 4 시간 동안 교반하였다. 반응물을 상온으로 냉각시킨 후 얼음물에 가하고 생성된 고체를 여과한 뒤 포화 탄산수소나트륨 수용액에 현탁시켜 불용물을 여과 제거하였다. 여액을 10N HCl로 산성화하여 생성된 고체를 여과 건조하여 목적 화합물 0.235 g(수율: 21%)을 얻었다.

mp 252-254 °C;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300MHz)  $\delta$  8.25 (t,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 7.97(d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.67(d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.76(m, 1H), 4.17(t, 1H), 3.80(dd,  $J = 9.3$  Hz,  $J' = 9.3$  Hz, 1H), 3.43(m, 2H), 1.83(s, 3H); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3346(m), 2897(w), 1766(s), 1696(s), 1611(s), 1128(m), 1053(m), 854(m).

실시예 22

4-[(5S)-5-[(아세틸아미노)메틸-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일]-2-플루오로벤조산

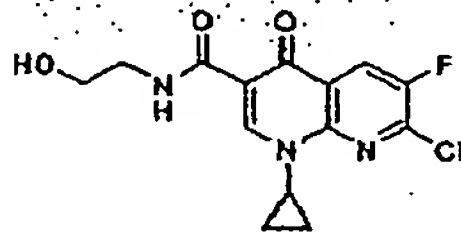


(5S)-N-[[3-(2-플루오로-4-메틸페닐)-2-옥소-5-옥사졸리디닐]-메틸]아세트아미노 [J. Med. Chem., 1992, 35, 1556]를 사용하여 실시예 21과 같은 방법에 의해 목적화합물(수율: 25%)을 얻었다.

mp 261-262 °C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) δ 8.25(t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.91(t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.56(d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.42(d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.76(m, 1H), 4.16(t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.78(dd, J = 9.0 Hz, J' = 9.3 Hz, 1H), 3.43(m, 2H), 1.83(s, 3H); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3336(m), 2877(w), 1761(s), 1711(s), 1626(m), 1411(m), 1277(m), 879(w).

#### 실시예 23

N3-(2-하이드록시에틸)-7-클로로-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-3-카르복시아미드

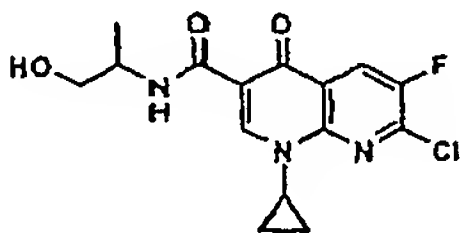


얼음 배스에서 무수 메틸렌클로라이드 5 mL에 1-사이클로프로필-6-플루오로-7-클로로-4-옥소-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-3-카르복실산(Liebigs Ann. Chem., 1987, 29) 0.303 g(1.073 mmol)과 트리에틸아민 0.49 mL(3.540 mmol)을 넣고 에틸클로로포에이트 0.104 mL(1.084 mmol)을 서서히 적가하였다. 반응물을 2 시간 교반한후 에탄올아민 염산염 0.105 g(1.080 mmol)을 가하고 3 시간 교반 반응시켰다. 반응액에 1-2 mL의 증류수를 가한 뒤 불용의 고체를 여과하고 메틸렌클로라이드층을 물로 2 번 세척한 후에 용매를 제거하여 목적 화합물 0.195 g(수율: 55.8%)을 얻었다.

mp 222-225 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 9.90(bs, 1H), 8.90(s, 1H), 8.43(d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.85(m, 2H), 3.75(m, 1H) 3.65(m, 2H) 3.20(t, J = 5.1 Hz, 1H), 1.35(m, 2H), 1.10(m, 2H); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3445.5(s), 3276.0(m), 3066.7(w), 1676.0(s), 1611.2(m), 1556.4(s), 1491.6(s), 1416.8(s), 1347.0(m), 1267.3(s), 1048.0(m).

#### 실시예 24

N3-(2-하이드록시-1-메틸에틸)-7-클로로-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-3-카르복시아미드

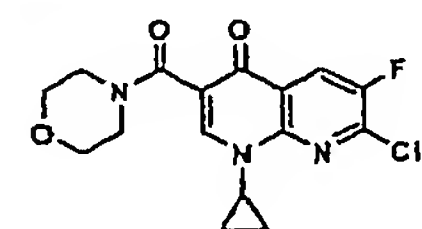


1-메틸-2-하이드록시에탄올아민을 사용하여 실시예 23과 같은 방법에 의해 목적 화합물(수율: 60%)을 얻었다.

mp 205-206 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 9.80(d, J = 6.0 Hz), 8.90(s, 1H), 8.41(d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.25(m, 1H), 3.60-3.80(m, 3H), 3.45(bs, 1H), 1.25-1.40(m, 2H), 1.32(d, J = 8.3 Hz, 3H), 1.05-1.15(m, 2H); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3600(br), 3475.4(m), 3296.0(m), 3096.6(m), 2947.0(w), 1696.0(s), 1656.4(m), 1606.2(m), 1057.9(m).

#### 실시예 25

7-클로로-1-사이클로프로필-6-플루오로-3-(모르폴리노카보닐)-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-4-온



모르폴린을 사용하여 실시예 23과 같은 방법에 의해 목적 화합물(수율: 80%)을 얻었다.

mp 195-198 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 8.40(d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.21(s, 1H), 3.70-3.85(m, 6H), 3.65(m, 1H), 3.40(bs, 2H), 1.30-1.35(m, 2H), 1.05-1.15(m, 2H); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3066.7(w), 2937.1(w), 2867.3(w), 1651.1(st), 1491.6(m), 1461.8(m), 1267.3(m), 1097.8(m), 788.8(m).

시험예

전술한 바와 같이 제조된, 본 발명의 화학식 1을 갖는 퀴놀론이 치환된 옥사졸리디논의 신규한 유도체의 항균력을 입증하기 위하여, 비교 약물로서 퀴놀론 항균제인 시플로프록사신(CPX) 및 옥사졸리디논 항균제인 리네졸리드(LZD)를 사용하여 통상의 시험관내 항균 활성 측정법에 의하여 각 시험 균주에 대한 개개 화합물의 균발육 최소 억제 농도(MIC, mg/mL)를 측정하였다. 측정 결과는 다음 표 1a와 1b에 나타내었다.

[표 1a]

본 발명 화합물의 균에 대한 최소 억제 농도(mg/mL)

균주명	CPX	LZD	화합물의 실시예 No.									
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	
St. pyogenes 308A	1	1	0.1	0.25	0.5	0.12	0.25	2	1	0.25	0.25	
St. facium MD8b	0.25	1	0.25	0.25	4	0.25	0.25	4	2	1	1	
St. faecalis 15041D	1	2	0.25	0.25	4	0.25	0.25	4	2	1	1	
Stap. epidermidis 178	>32	1	0.25	0.25	1	0.25	0.25	4	1	0.5	0.5	
Stap. aureus 285	0.5	1	0.25	0.25	1	0.26	0.5	0.5	2	0.5	0.5	
Stap. aureus JMQR1	>32	1	0.25	0.25	2	0.25	0.5	8	2	1	0.5	
E.coli DC2	0.06	16	>32	16	>32	>32	16	0.12	1	0.12	1	
Pseudo. aeruginosa 9027	0.5	>32	>32	>32	>32	>32	>32	4	1	0.5	32	
Entero. cloacae P99	0.01	>32	>32	>32	>32	>32	>32	0.03	0.06	0.03	8	

[표 1b]

균주명	CPX	LZD	화합물의 실시예 No.							
			10	11	12	13	14	15	16	17
St. pyogens 308A	1	1	2	1	1	4	1	16	8	4
St. facium MD8b	0.25	1	8	4	4	4	2	>32	16	16
St. faecalis 15041D	1	2	16	4	4	8	2	>32	>32	>32
Stap. epidermidis 178	>32	1	4	4	4	4	2	>32	1	1
Stap. aureus 285	0.5	1	8	4	1	8	2	>32	2	1
Stap. aureus JMQR1	>32	1	16	4	8	8	2	>32	8	8
E.coli Dc2	0.06	16	2	0.05	0.01	0.01	>32	>32	>32	>32
Pseudo. aeruginosa 9027	0.5	>32	4	4	4	4	>32	>32	>32	>32
Entero. cloacae P99	0.01	>32	4	0.25	0.03	0.25	>32	>32	>32	>32

상기 표 1a와 1b에 나타난 결과로부터 알 수 있는 바와 같이, 본 발명의 화학식 1의 화합물들은 그람양성균이나 내성균, 또는 음성균과 녹농균에도 강한 활성을 나타내며, 특히 실시예 1, 2, 4, 5 화합물은 LZD보다 4 배 정도의 강한 활성을 나타내고 있으며, 실시예 7, 8, 12 화합물은 그람양성균은 물론이고 음성균이나 녹농균에도 강한 활성을 보여주고 있다. 특히, 본 발명의 화합물은 퀴놀론 항균제인 CPX의 내성균에도 강력한 활성을 나타내고 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 임상적으로 유용한 항균제로 사용될 수 있음을 알 수 있다.

발명의 효과

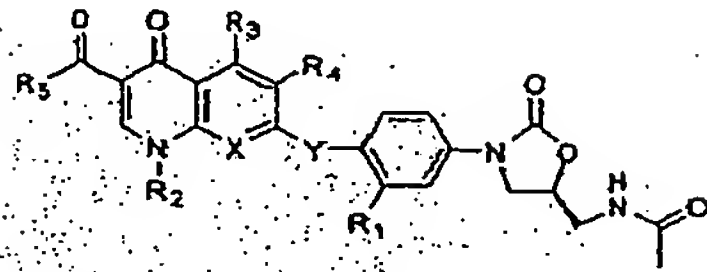
이상과 같이, 본 발명의 화학식 1을 갖는 퀴놀론이 치환된 옥사졸리디논의 유도체는 그람양성균과 그람 음성균, 녹농균 등에 대한 광범위한 항균력을 가질 뿐만 아니라, 기존의 베타락탐, 퀴놀론, 밴코마이신 등의 내성균에 대해서도 강한 항균력을 가지므로, 광범위한 각종 세균들의 감염증을 치료하는 데 매우 효과적으로 사용할 수 있다.

(57) 청구의 범위

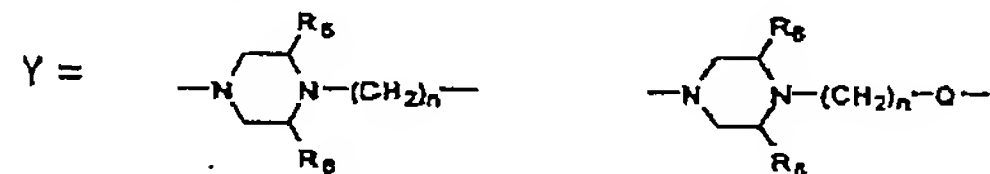
청구항 1

다음 화학식 1을 갖는, 퀴놀론 치환된 옥사졸리디논 유도체 및 그의 약제학적으로 허용되는 염:

화학식 1



식 중, R<sub>1</sub>이 수소 또는 불소이며; R<sub>2</sub>가 메틸, 에틸, 2-플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 1-부틸, 사이클로프로필, 2-플루오로사이클로프로필, 2-플루오로페닐, 4-플루오로페닐 또는 2,4-디플루오로페닐이거나, R<sub>2</sub>와 X가 함께 -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OC-의 옥사진환을 형성하는 치환기이며; R<sub>3</sub>가 수소, 아미노 또는 메틸기이며; R<sub>4</sub>가 수소 또는 불소이며; R<sub>5</sub>가 하이드록시, 아미노, N-메틸아미노, N,N-디메틸아미노, N-(2-하이드록시에틸)아미노, N-(2-하이드록시-1-메틸에틸)아미노 또는 N-모르폴리노이며; X가 질소, CH, CF, Cl, CN, CCH<sub>3</sub>, COCH<sub>3</sub>, COCH<sub>2</sub>F 또는 COCHF<sub>2</sub>이거나, X와 R<sub>2</sub>가 함께 -COCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-의 옥사진환을 형성하는 치환기이며; Y는 다음 식 중에서 선택된 것이며,



여기서, 옥사졸리디논과 퀴놀론핵 사이의 Y 치환기의 연결은 치환기들의 좌우 치환 위치의 표시 방향과 일치하고; Q는 -CO-, -CH<sub>2</sub>-, -CHOH-, -CHOCH<sub>3</sub>-, -C=NOH- 또는 -C=NOCH<sub>3</sub>-이며; R<sub>6</sub>는 수소 또는 메틸기이며; n은 0, 1 또는 2임.

청구항 2

삭제

청구항 3

제 1 항에 있어서, Q가 -CO- 또는 -CHOH-로 이루어진, 퀴놀론 치환된 옥사졸리디논 유도체 및 그의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

7-[4-(4-{(5S)-5-[(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일}-2-플루오로페닐)피페라지노]-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로-3-퀴놀린카르복실산,

7-[4-(4-{(5S)-5-[(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일}-2-플루오로페닐)피페라지노]-1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-3-카르복실산,

7-[4-(4-{(5S)-5-[(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일}-2-플루오로페닐)피페라지노]-1-(2,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-3-카르복실산,

10-[4-(4-{(5S)-5-[(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일}-2-플루오로페닐)피페라지노]-9-플루오로-3-메틸-7-옥소-2,3-디하이드로-7H-[1,4]옥사지노[2,3,4-i]-퀴놀린-6-카르복실산,

(3S)-10-[4-(4-{(5S)-5-[(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일}-2-플루오로페닐)피페라지노]-9-플루오로-3-메틸-7-옥소-2,3-디하이드로-7H-[1,4]옥사지노[2,3,4-i]-퀴놀린-6-카르복실산,

7-[4-[2-(4-{(5S)-5-[(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일}페닐)-2-옥소에틸]피페라지노]-1-(2,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-3-카르복실산,

7-[4-[2-(4-{(5S)-5-[(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일}페닐)-2-옥소에틸]피페라지노]-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-3-카르복실산,

7-[4-[2-(4-{(5S)-5-[(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일}페닐)-2-옥소에틸]피페라지노]-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로-3-퀴놀린카르복실산,

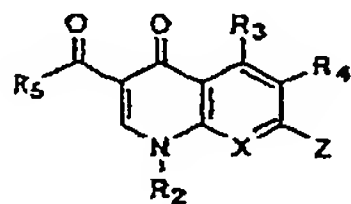
7-[4-[2-(4-{(5S)-5-[(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일}페닐)-2-하이드록시에틸]피페라지

노]-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로-3-퀴놀린카르복실산 염산염,  
 7-[4-[2-(4-{(5S)-5-[(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일}페닐)-2-하이드록시이미노에틸]피페라지노]-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로-3-퀴놀린카르복실산,  
 10-[4-[2-(4-{(5S)-5-[(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일}페닐)-2-옥소에틸]피페라지노]-9-플루오로-3-메틸-7-옥소-2,3-디하이드로-7H-[1,4]옥사지노[2,3,4-ij]-6-퀴놀린-6-카르복실산,  
 7-[4-[3-(4-{(5S)-5-[(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일}페닐)-3-옥소프로필]피페라지노]-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로-3-퀴놀린카르복실산,  
 10-[4-[3-(4-{(5S)-5-[(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일}페닐)-3-옥소프로필]피페라지노]-9-플루오로-3-메틸-7-옥소-2,3-디하이드로-7H-[1,4]옥사지노[2,3,4-ij]-6-퀴놀린카르복실산,  
 N1-[(5S)-3-(4-[4-[8-사이클로프로필-3-플루오로-6-(모르폴리노카르보닐)-5-옥소-5,8-디하이드로[1,8]나프티리딘-2-일]피페라지노]-3-플루오로페닐)-2-옥소-1,3-옥사졸란-5-일]메틸]아세트아미드,  
 N3-(2-하이드록시에틸)-7-[4-(4-{(5S)-5-[(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일}-2-플루오로페닐)피페라지노]-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-3-카르복시아미드,  
 N3-(2-하이드록시에틸-1-메틸에틸)-7-[4-(4-{(5S)-5-[(아세틸아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일}-2-플루오로페닐)피페라지노]-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-3-카르복시아미드,  
 7-[4-(4-{(5S)-5-[(아세트아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일}-2-벤조일)피페라지노]-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-3-카르복실산, 및  
 7-[4-(4-{(5S)-5-[(아세트아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일}-2-플루오로벤조일)피페라지노]-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로-3-퀴놀린카르복실산으로 이루어진 군 중에서 선택된, 퀴놀론 치환된 옥사졸리딘은 유도체 및 그의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 5

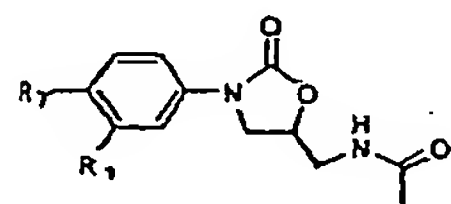
다음 화학식 2의 화합물:

화학식 2

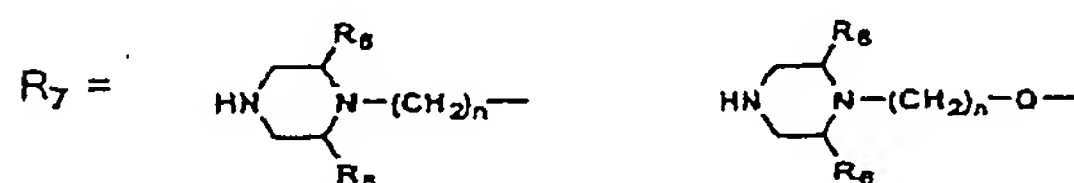


식 중, Z가 불소 또는 염소이며; R<sub>2</sub>가 메틸, 에틸, 2-플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, t-부틸, 사이클로프로필, 2-플루오로사이클로프로필, 2-플루오로페닐, 4-플루오로페닐 또는 2,4-디플루오로페닐이거나, R<sub>2</sub>와 X가 함께 -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OC-의 옥사진환을 형성하는 치환기이며; R<sub>3</sub>가 수소, 아미노 또는 메틸기이며; R<sub>4</sub>가 수소 또는 불소이며; R<sub>5</sub>가 하이드록시, 아미노, N-메틸아미노, N,N-디메틸아미노, N-(2-하이드록시에틸)아미노, N-(2-하이드록시-1-메틸에틸)아미노 또는 N-모르폴리노이며; X는 질소, CH, CF, CCl, CCN, OCH<sub>3</sub>, COCH<sub>3</sub>, COCH<sub>2</sub>F 또는 COCHF<sub>2</sub>이거나, X와 R<sub>2</sub>가 함께 -COCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-의 옥사진환을 형성하는 치환기인 화합물과 다음 화학식 3의 화합물;

화학식 3



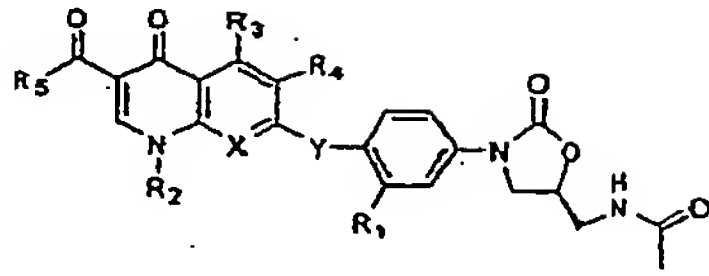
식 중, R<sub>1</sub>이 수소 또는 불소이며; R<sub>7</sub>이 다음 식 중에서 선택된 것이며:



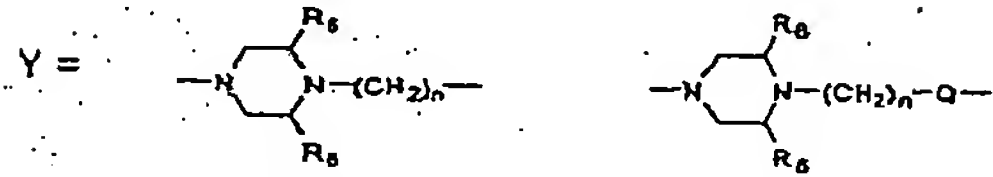
여기서, Q는 -CO-, -CH<sub>2</sub>-, -CHOH-, -CHOCH<sub>3</sub>-, -C=NOH- 또는 -C=NOCH<sub>3</sub>-이며; R<sub>8</sub>가 수소 또는 메틸기이며; n이 0, 1 또는 2인 화합물을 반응시키는 것으로 이루어지는, 다음 화학식 1을 갖는 퀴놀론 치환된 옥사졸리딘은 유도체 및 그의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법:



화학식 1



식 중,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  및  $X$ 가 상기한 바와 같으며;  $Y$ 는 다음 식 중에서 선택된 것이며,

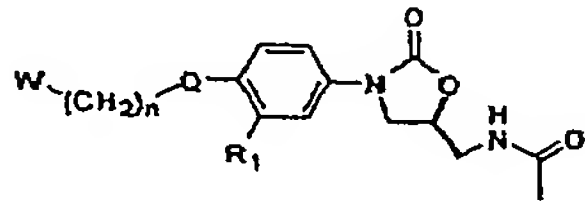


여기서, 옥사졸리디논과 퀴놀론핵 사이의  $Y$  치환기의 연결은 치환기들의 좌우 치환 위치의 표시 방향과 일치하고;  $Q$ ,  $R_6$  및  $n$ 은 상기한 바와 같음.

청구항 6

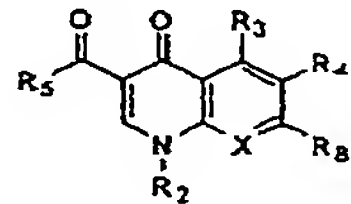
다음 화학식 4의 화합물:

화학식 4

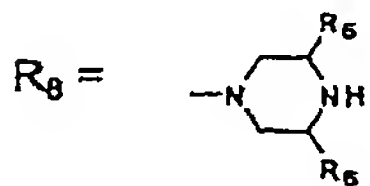


식 중,  $R_1$ 이 수소 또는 불소이며;  $Q$ 가  $-CO-$ ,  $-CH_2-$ ,  $-CHOH-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-C(=O)NH-$  또는  $-C(=O)NCH_2-$  이며;  $n$ 이 0, 1 또는 2이며,  $W$ 가 브롬, 염소 또는 메틸,  $p$ -톨루엔설폰닐기인 화합물과 다음 화학식 5의 화합물:

화학식 5

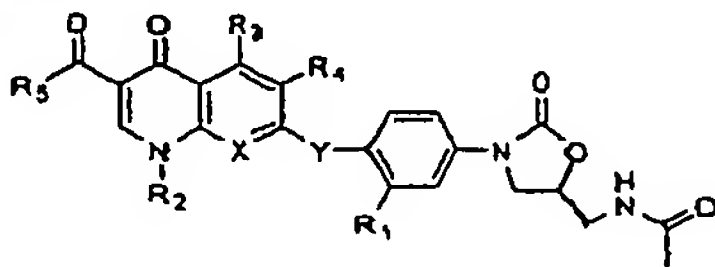


식 중,  $R_2$ 가 메틸, 에틸, 2-플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸,  $t$ -부틸, 사이클로프로필, 2-플루오로사이클로프로필, 2-플루오로페닐, 4-플루오로페닐 또는 2,4-디플루오로페닐이거나,  $R_2$ 와  $X$ 가 함께  $-CH(CH_3)CH_2OC-$ 의 옥사진환을 형성하는 치환기이며;  $R_3$ 가 수소, 아미노 또는 메틸기이며;  $R_4$ 가 수소 또는 불소이며;  $R_5$ 가 하이드록시, 아미노,  $N$ -메틸아미노,  $N,N$ -디메틸아미노,  $N$ -(2-하이드록시에틸)아미노,  $N$ -(2-하이드록시-1-메틸에틸)아미노 또는  $N$ -모르폴리노이며;  $X$ 가 질소,  $OH$ ,  $CF$ ,  $CCl$ ,  $CCN$ ,  $COCH_3$ ,  $COCH_2F$  또는  $COCHF_2$ 이거나,  $X$ 와  $R_2$ 가 함께  $-COCH_2CH(CH_3)-$ 의 옥사진환을 형성하는 치환기이며;  $R_6$ 가 다음 식 중에서 선택된 것이며:

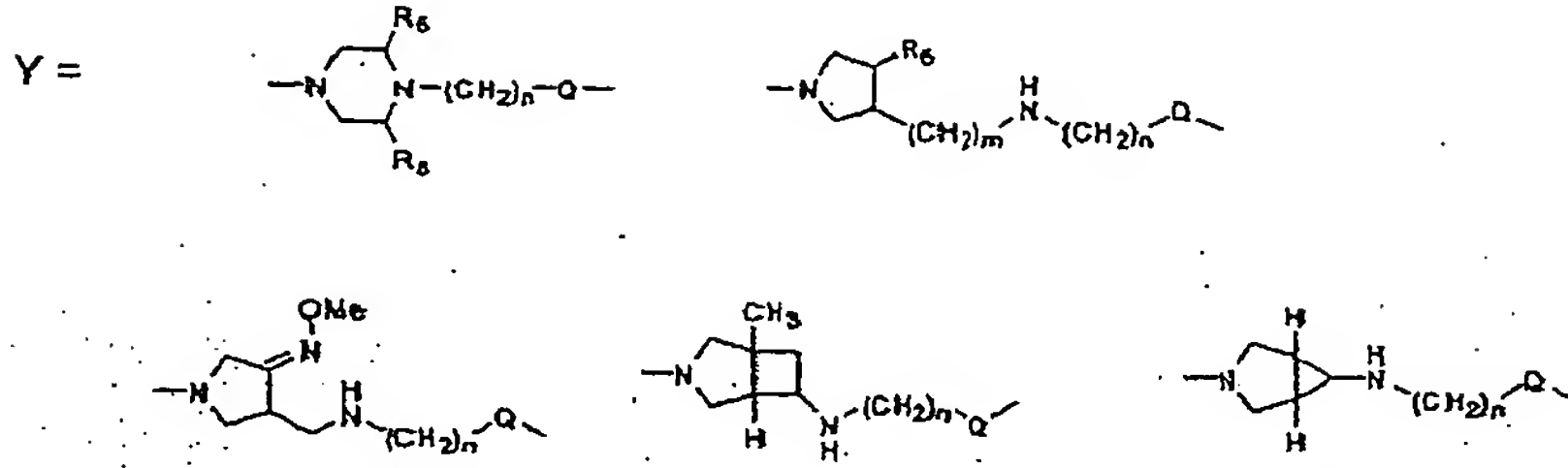


여기서,  $R_6$ 는 수소 또는 메틸기이며;  $m$ 은 0, 1 또는 2인 화합물을 반응시키는 것으로 이루어지는, 다음 화학식 1을 갖는 퀴놀론 치환된 옥사졸리디논 유도체 및 그의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법:

화학식 1



식 중,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  및  $X$ 가 상기한 바와 같으며;  $Y$ 는 다음 식 중에서 선택된 것이며:



여기서, 옥사졸리디논과 퀴놀론핵 사이의  $Y$  치환기의 연결은 치환기들의 좌우 치환 위치의 표시 방향과 일치하고,  $Q$ ,  $R_6$  및  $n$ 은 상기한 바와 같음.

#### 청구항 7

제 5 항 또는 6 항에 있어서, 상기 화학식 1에서  $Q$ 가  $-CO-$ 인 화합물을 제조한 후에, 금속 촉매 하에서 수소 환원하여  $Q$ 가  $-CH_2-$ 인 화합물을 제조하는 것으로 이루어지는, 퀴놀론 치환된 옥사졸리디논 유도체 및 그의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법.

#### 청구항 8

제 5 항 또는 6 항에 있어서, 디메틸포름아미드, 디메틸설폭사이드, 메탄올, 에탄올, 아세토니트릴, 물 및 그의 혼합 용매로 이루어진 군 중에서 선택된 유기 용매를 사용하여 반응을 수행하는 것으로 이루어지는, 퀴놀론 치환된 옥사졸리디논 유도체 및 그의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법.

#### 청구항 9

제 5 항 또는 6 항에 있어서, 피리딘, 트리에틸아민, 1,8-디아자바이사이클로 [5.4.0]운데크-7-엔(DBU), 탄산칼륨 및 탄산나트륨으로 이루어진 군 중에서 선택된 염기를 사용하여 반응을 수행하는 것으로 이루어지는, 퀴놀론 치환된 옥사졸리디논 유도체 및 그의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법.

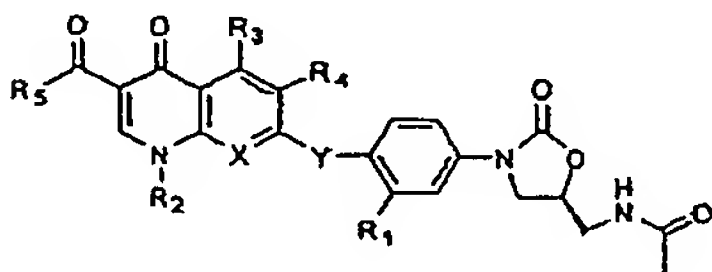
#### 청구항 10

제 5 항 또는 6 항에 있어서, 반응 온도가 20 내지 80 °C인 퀴놀론 치환된 옥사졸리디논 유도체 및 그의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법.

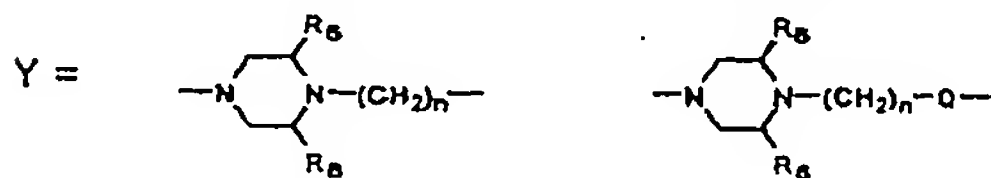
#### 청구항 11

약제학적으로 허용되는 담체와 함께, 활성성분으로서 항균 유효량의 다음 화학식 1을 갖는 퀴놀론 치환된 옥사졸리디논 유도체 및 그의 약제학적으로 허용되는 염을 함유하는 항균제 조성물:

#### 화학식 1



식 중,  $R_1$ 이 수소 또는 불소이며;  $R_2$ 가 메틸, 에틸, 2-플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 1-부틸, 사이클로프로필, 2-플루오로사이클로프로필, 2-플루오로페닐, 4-플루오로페닐 또는 2,4-디플루오로페닐이거나,  $R_2$ 와  $X$ 가 함께  $-CH(CH_3)CH_2OC-$ 의 옥사진환을 형성하는 치환기이며;  $R_3$ 가 수소, 아미노 또는 메틸기이며;  $R_4$ 가 수소 또는 불소이며;  $R_5$ 가 하이드록시, 아미노,  $N$ -메틸아미노,  $N,N$ -디메틸아미노,  $N$ -(2-하이드록시에틸)아미노,  $N$ -(2-하이드록시-1-메틸에틸)아미노 또는  $N$ -모르폴리노이며;  $X$ 가 질소,  $CH$ ,  $CF$ ,  $CCl$ ,  $CCN$ ,  $COCH_3$ ,  $COCH_2F$  또는  $COCH_2CH(CH_3)-$ 의 옥사진환을 형성하는 치환기이며;  $Y$ 가 다음 식 중에서 선택된 것이며,



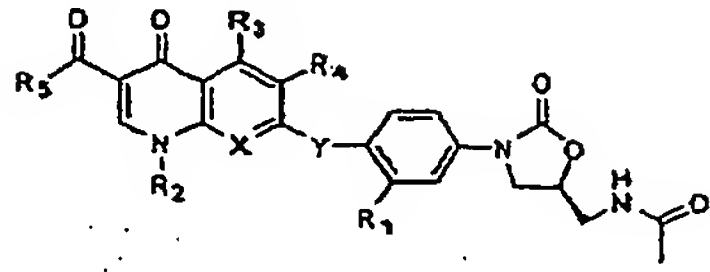
여기서, 옥사졸리디논과 퀴놀론핵 사이의  $Y$  치환기의 연결은 치환기들의 좌우 치환 위치의 표시 방향과 일치하고;  $Q$ 는  $-CO-$ ,  $-CH_2-$ ,  $-CHO-$ ,  $-CHOCH_3-$ ,  $-C=NOH-$  또는  $-C=NOCH_3-$ 이며;  $R_6$ 는 수소 또는 메틸기이며;  $n$ 은 0, 1 또는 2임.

#### (57) 청구의 범위

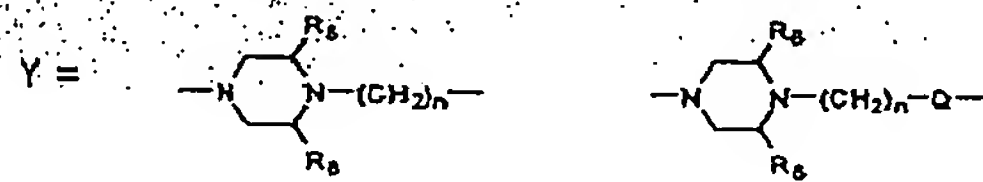
##### 청구항 1

다음 화학식 1을 갖는, 퀴놀론 치환된 옥사졸리디논 유도체 및 그의 약제학적으로 허용되는 염:

화학식 1



식 중, R<sub>1</sub>이 수소 또는 불소이며; R<sub>2</sub>가 메틸, 에틸, 2-플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, t-부틸, 사이클로프로필, 2-플루오로사이클로프로필, 2-플루오로페닐, 4-플루오로페닐 또는 2,4-디플루오로페닐이거나, R<sub>2</sub>와 X가 함께 -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OC-의 옥사진환을 형성하는 치환기이며; R<sub>3</sub>가 수소, 아미노 또는 메틸기이며; R<sub>4</sub>가 수소 또는 불소이며; R<sub>5</sub>가 하이드록시, 아미노, N-메틸아미노, N,N-디메틸아미노, N-(2-하이드록시에틸)아미노, N-(2-하이드록시-1-메틸에틸)아미노 또는 N-모르폴리노이며; X가 질소, CH, CF, CCl, CCN, CCH<sub>3</sub>, COCH<sub>3</sub>, COCH<sub>2</sub>F 또는 COCHF<sub>2</sub>이거나, X와 R<sub>2</sub>가 함께 -COCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-의 옥사진환을 형성하는 치환기이며; Y는 다음 식 중에서 선택된 것이며,



여기서, 옥사졸리디논과 퀴놀론핵 사이의 Y 치환기의 연결은 치환기들의 좌우 치환 위치의 표시 방향과 일치하고; Q는 -CO-, -CH<sub>2</sub>-, -CHOH-, -CHOCH<sub>3</sub>-, -C=NOH- 또는 -C=NOCH<sub>3</sub>-이며; R<sub>6</sub>는 수소 또는 메틸기이며; n은 0, 1 또는 2임.

청구항 2

삭제

청구항 3

제 1 항에 있어서, Q가 -CO- 또는 -CHOH-로 이루어진, 퀴놀론 치환된 옥사졸리디논 유도체 및 그의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

7-[4-(4-((5S)-5-((아세틸아미노)메틸)-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일)-2-플루오로페닐)피페라지노]-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로-3-퀴놀린카르복실산,

7-[4-(4-((5S)-5-((아세틸아미노)메틸)-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일)-2-플루오로페닐)피페라지노]-1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-3-카르복실산,

7-[4-(4-((5S)-5-((아세틸아미노)메틸)-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일)-2-플루오로페닐)피페라지노]-1-(2,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-3-카르복실산,

10-[4-(4-((5S)-5-((아세틸아미노)메틸)-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일)-2-플루오로페닐)피페라지노]-9-플루오로-3-메틸-7-옥소-2,3-디하이드로-7H-[1,4]옥사지노[2,3,4-ij]퀴놀린-6-카르복실산,

(3S)-10-[4-(4-((5S)-5-((아세틸아미노)메틸)-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일)-2-플루오로페닐)피페라지노]-9-플루오로-3-메틸-7-옥소-2,3-디하이드로-7H-[1,4]옥사지노[2,3,4-ij]퀴놀린-6-카르복실산,

7-[4-[2-(4-((5S)-5-((아세틸아미노)메틸)-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일)페닐)-2-옥소에틸]피페라지노]-1-(2,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-3-카르복실산,

7-[4-[2-(4-((5S)-5-((아세틸아미노)메틸)-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일)-2-옥소에틸]피페라지노]-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-3-카르복실산,

7-[4-[2-(4-((5S)-5-((아세틸아미노)메틸)-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일)페닐)-2-옥소에틸]피페라지노]-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로-3-퀴놀린카르복실산,

7-[4-[2-(4-((5S)-5-((아세틸아미노)메틸)-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일)페닐)-2-하이드록시에틸]피페라지노]-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로-3-퀴놀린카르복실산 염산염,

7-[4-[2-(4-((5S)-5-((아세틸아미노)메틸)-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일)페닐)-2-하이드록시이미노에틸]피페라지노]-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로-3-퀴놀린카르복실산,

10-[4-[2-(4-((5S)-5-((아세틸아미노)메틸)-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일)페닐)-2-옥소에틸]피페라지노]-9-플루오로-3-메틸-7-옥소-2,3-디하이드로-7H-[1,4]옥사지노[2,3,4-ij]퀴놀린-6-카르복실산,

7-[4-[3-(4-((5S)-5-((아세틸아미노)메틸)-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일)페닐)-3-옥소프로필]피페라지노]-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로-3-퀴놀린카르복실산,

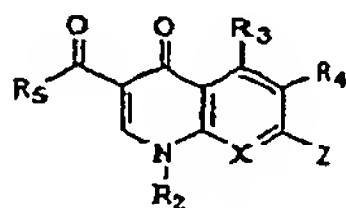
10-[4-[3-(4-((5S)-5-((아세틸아미노)메틸)-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일)페닐)-3-옥소프로필]피페라지노]

-9-플루오로-3-메틸-7-옥소-2,3-디하이드로-7H-[1,4]옥사지노[2,3,4-ij]-6-퀴놀린카르복실산,  
 N1-[[[(5S)-3-(4-{4-[8-사이클로프로필-3-플루오로-6-(모르폴리노카르보닐)-5-옥소-5,8-디하이드로[1,8]나프티리딘-2-일]피페라지노}-3-플루오로페닐)-2-옥소-1,3-옥사졸란-5-일]메틸]아세트아미드,  
 N3-(2-하이드록시에틸)-7-[4-(4-{(5S)-5-[(아세트아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일}-2-플루오로페닐)피페라지노]-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-3-카르복시아미드,  
 N3-(2-하이드록시에틸-1-메틸에틸)-7-[4-(4-{(5S)-5-[(아세트아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일}-2-플루오로페닐)피페라지노]-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-3-카르복시아미드,  
 7-[4-(4-{(5S)-5-[(아세트아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일}-2-벤조일)피페라지노]-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로[1,8]나프티리딘-3-카르복실산, 및  
 7-[4-(4-{(5S)-5-[(아세트아미노)메틸]-2-옥소-1,3-옥사졸란-3-일}-2-플루오로벤조일)피페라지노]-1-사이클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디하이드로-3-퀴놀린카르복실산으로 이루어진 군 중에서 선택된, 퀴놀론 치환된 옥사졸리딘은 유도체 및 그의 약제학적으로 허용되는 염.

#### 청구항 5

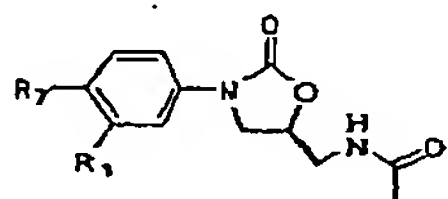
다음 화학식 2의 화합물:

#### 화학식 2

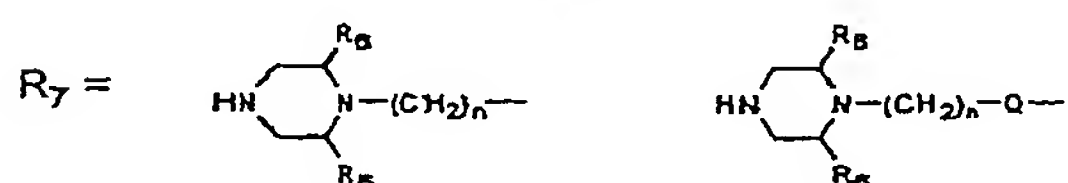


식 중, Z가 불소 또는 염소이며; R<sub>2</sub>가 메틸, 에틸, 2-플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, t-부틸, 사이클로프로필, 2-플루오로사이클로프로필, 2-플루오로페닐, 4-플루오로페닐 또는 2,4-디플루오로페닐이거나, R<sub>2</sub>와 X가 함께 -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OC-의 옥사진환을 형성하는 치환기이며; R<sub>3</sub>가 수소, 아미노 또는 메틸기이며; R<sub>4</sub>가 수소 또는 불소이며; R<sub>5</sub>가 하이드록시, 아미노, N-메틸아미노, N,N-디메틸아미노, N-(2-하이드록시에틸)아미노, N-(2-하이드록시-1-메틸에틸)아미노 또는 N-모르폴리노이며; X는 질소, CH, CF, CCl, CCN, CCH<sub>3</sub>, COCH<sub>3</sub>, COCH<sub>2</sub>F 또는 COCHF<sub>2</sub>이거나, X와 R<sub>2</sub>가 함께 -COCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-의 옥사진환을 형성하는 치환기인 화합물과 다음 화학식 3의 화합물;

#### 화학식 3

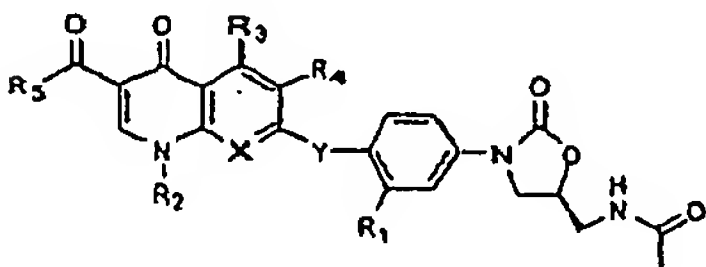


식 중, R<sub>1</sub>이 수소 또는 불소이며; R<sub>7</sub>이 다음 식 중에서 선택된 것이며:

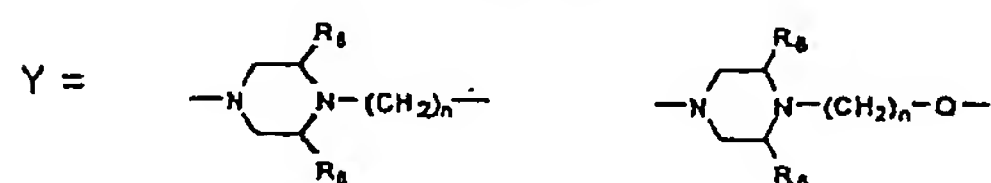


여기서, Q는 -CO-, -CH<sub>2</sub>-, -CHOH-, -CHOCH<sub>3</sub>-, -C=NOH- 또는 -C=NOCH<sub>3</sub>-이며; R<sub>6</sub>가 수소 또는 메틸기이며; n이 0, 1 또는 2인 화합물을 반응시키는 것으로 이루어지는, 다음 화학식 1을 갖는 퀴놀론 치환된 옥사졸리딘은 유도체 및 그의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법:

#### 화학식 1



식 중, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> 및 X가 상기한 바와 같으며; Y는 다음 식 중에서 선택된 것이며,

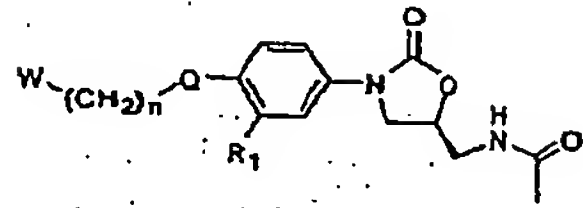


여기서, 옥사졸리딘과 퀴놀론핵 사이의 Y 치환기의 연결은 치환기들의 좌우 치환 위치의 표시 방향과 일치하고; Q, R<sub>6</sub> 및 n은 상기한 바와 같음.

청구항 6

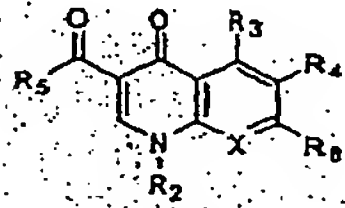
다음 화학식 4의 화합물:

화학식 4

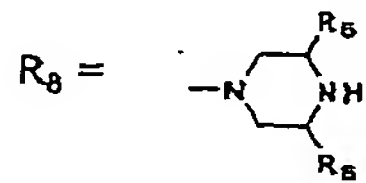


식 중,  $R_1$ 이 수소 또는 불소이며; Q가  $-CO-$ ,  $-CH_2-$ ,  $-CHOH-$ ,  $-CHOCH_3-$ ,  $-C=NOH-$  또는  $-C=NOCH_3-$ 이며; n이 0, 1 또는 2이며; W가 브롬, 염소 또는 메실, p-톨루엔설폰닐기인 화합물과 다음 화학식 5의 화합물:

화학식 5

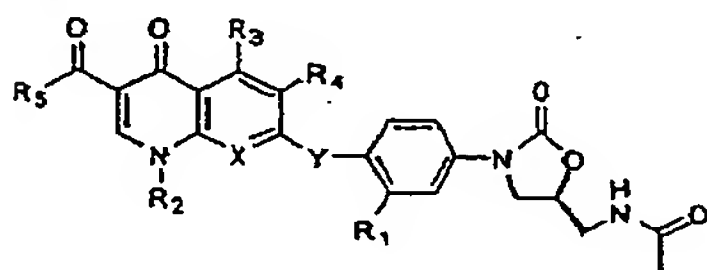


식 중,  $R_2$ 가 메틸, 에틸, 2-플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, t-부틸, 사이클로프로필, 2-플루오로사이클로프로필, 2-플루오로페닐, 4-플루오로페닐 또는 2,4-디플루오로페닐이거나,  $R_2$ 와 X가 함께  $-CH(CH_3)CH_2OC-$ 의 옥사진환을 형성하는 치환기이며;  $R_3$ 가 수소, 아미노 또는 메틸기이며;  $R_4$ 가 수소 또는 불소이며;  $R_5$ 가 하이드록시, 아미노, N-메틸아미노, N,N-디메틸아미노, N-(2-하이드록시에틸)아미노, N-(2-하이드록시-1-메틸에틸)아미노 또는 N-모르폴리노이며; X가 질소, CH, CF, CC1, CCN, CCH<sub>3</sub>, COCH<sub>3</sub>, COCH<sub>2</sub>F 또는 COCH<sub>2</sub>F<sub>2</sub>이거나, X와  $R_2$ 가 함께  $-COCH_2CH(CH_3)-$ 의 옥사진환을 형성하는 치환기이며;  $R_6$ 가 다음 식 중에서 선택된 것이며:

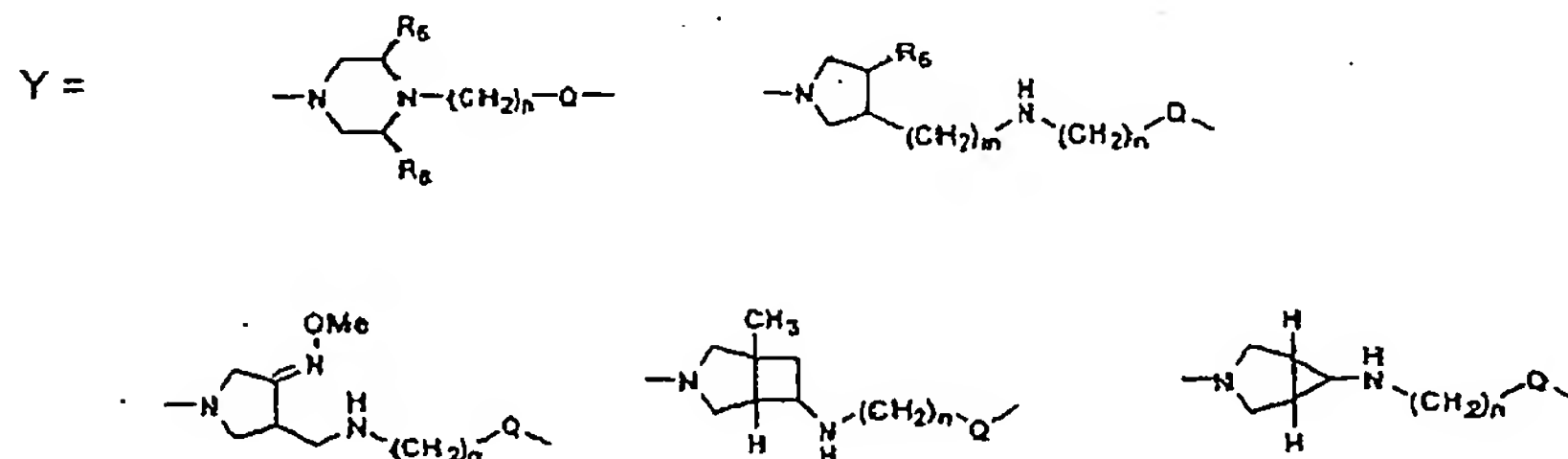


여기서,  $R_6$ 는 수소 또는 메틸기이며; m은 0, 1 또는 2인 화합물을 반응시키는 것으로 이루어지는, 다음 화학식 1을 갖는 퀴놀론 치환된 옥사졸리디논 유도체 및 그의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법:

화학식 1



식 중,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  및 X가 상기한 바와 같으며; Y는 다음 식 중에서 선택된 것이며:



여기서, 옥사졸리디논과 퀴놀론핵 사이의 Y 치환기의 연결은 치환기들의 좌우 치환 위치의 표시 방향과 일치하고, Q,  $R_6$  및 n은 상기한 바와 같음.

청구항 7

제 5 항 또는 6 항에 있어서, 상기 화학식 1에서 Q가  $-CO-$ 인 화합물을 제조한 후에, 금속 촉매 하에서 수소 환원하여 Q가  $-CHOH-$ 인 화합물을 제조하는 것으로 이루어지는, 퀴놀론 치환된 옥사졸리디논 유도체 및 그의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법.

청구항 8

제 5 항 또는 6 항에 있어서, 디메틸포름아미드, 디메틸설폭사이드, 메탄올, 에탄올, 아세토니트릴, 물 및 그의 혼합 용매로 이루어진 군 중에서 선택된 유기 용매를 사용하여 반응을 수행하는 것으로 이루어



지는, 퀴놀론 치환된 옥사졸리디논 유도체 및 그의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법.

청구항 9

제 5 항 또는 6 항에 있어서, 피리딘, 트리에틸아민, 1,8-디아자바이사이클로 [5.4.0]운데크-7-엔(DBU), 탄산칼륨 및 탄산나트륨으로 이루어진 군 중에서 선택된 염기를 사용하여 반응을 수행하는 것으로 이루어지는, 퀴놀론 치환된 옥사졸리디논 유도체 및 그의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법.

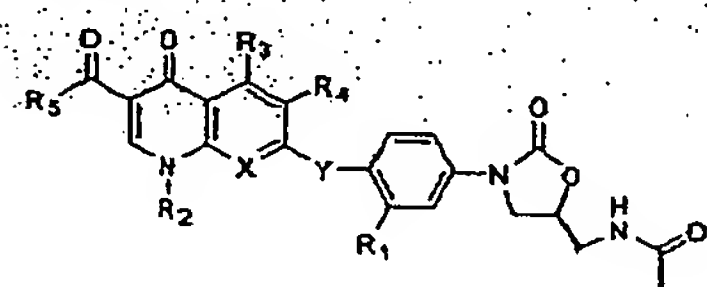
청구항 10

제 5 항 또는 6 항에 있어서, 반응 온도가 20 내지 80 °C인 퀴놀론 치환된 옥사졸리디논 유도체 및 그의 약제학적으로 허용되는 염의 제조 방법.

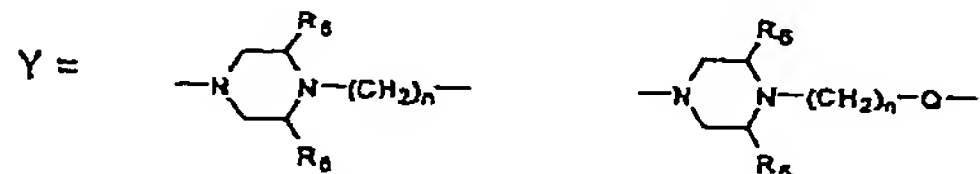
청구항 11

약제학적으로 허용되는 당체와 함께, 활성성분으로서 항균 유효량의 다음 화학식 1을 갖는 퀴놀론 치환된 옥사졸리디논 유도체 및 그의 약제학적으로 허용되는 염을 함유하는 항균제 조성물:

화학식 1



식 중, R<sub>1</sub>이 수소 또는 불소이며; R<sub>2</sub>가 메틸, 에틸, 2-플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, t-부틸, 사이클로프로필, 2-플루오로사이클로프로필, 2-플루오로페닐, 4-플루오로페닐 또는 2,4-디플루오로페닐이거나, R<sub>2</sub>와 X가 함께 -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OC-의 옥사진환을 형성하는 치환기이며; R<sub>3</sub>가 수소, 아미노 또는 메틸기이며; R<sub>4</sub>가 수소 또는 불소이며; R<sub>5</sub>가 하이드록시, 아미노, N-메틸아미노, N,N-디메틸아미노, N-(2-하이드록시에틸)아미노, N-(2-하이드록시-1-메틸에틸)아미노 또는 N-모르폴리노이며; X가 질소, OH, CF, CC1, CCN, CCH<sub>3</sub>, COCH<sub>3</sub>, COCH<sub>2</sub>F 또는 COCHF<sub>2</sub>이거나, X와 R<sub>2</sub>가 함께 -COCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-의 옥사진환을 형성하는 치환기이며; Y가 다음 식 중에서 선택된 것이며,



여기서, 옥사졸리디논과 퀴놀론핵 사이의 Y 치환기의 연결은 치환기들의 좌우 치환 위치의 표시 방향과 일치하고; Q는 -CO-, -CH<sub>2</sub>-, -CHOH-, -CH(OCH<sub>3</sub>)-, -C=NOH- 또는 -C=NOCH<sub>3</sub>-이며; R<sub>6</sub>는 수소 또는 메틸기이며; n은 0, 1 또는 2임.

Detailed Description of Invention

Purpose of Invention

Field of the Invention and Background of the Invention

The present invention relates to a novel quinolone-substituted oxazolidinone derivative, a process for preparing the same and its use as an antibacterial agent. More specifically, the present invention relates to optically active and racemic derivatives of the quinolone-substituted oxazolidinone or its salt which exhibit broad antibacterial activities against gram-positive strains or gram-negative strains and *Pseudomonas aeruginosa* strains as well as against strains resistant to multi-drugs. Further, the present invention relates to a process for preparing the same and its use as an antibacterial agent which can be used for treating bacteria infectious diseases of humans and animals.

Antibacterial oxazolidinone derivatives were first reported by E. I. Du Pont de Nemours and Company in 1984 (see EP 127,902). Thereafter, various oxazolidinone derivatives were reported by Du Pont company (USP 4,461,773, 4,705,799, & 5,254,577; EP 184,170, 311,090, 312,000, 316,594, & 352,781; *J. Med. Chem.*, 1989, 32, 1673; 1990, 33, 2569; 1992, 35, 1156; *Tetrahedron*, 1989, 45, 1323), Upjohn company (WO 93/09103, 93/23384, 94/13649, 95/07271, 95/25016, 96/13502, 96/23788, 96/15130, 97/10223, 97/19089, 97/21708, 97/37980, 98/54161, & 99/02525; EP 359,418; USP 5,264,510; *J. Org. Chem.*, 1995, 60, 5255; 1996, 61, 6470; *J. Med. Chem.*, 1996, 39, 673; 1998, 41, 3727; 1998, 41, 5144), Bayer company (EP 693,491, 694,543, 694,544, 738,726, 789,025 & 789,026; USP 5,529,998), Zeneca company (WO 97/14690, 97/30995 & 98/01447) and the like. Antibacterial mechanisms of the oxazolidinone derivatives have been reported to be completely different from those of conventional antibacterial agents (see *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1988, 32, 150; 1988, 32, 150; 1988, 32, 580; 1988, 32, 1218; 1997, 41, 2132; 1998, 42, 721). Through such novel antibacterial mechanisms, the oxazolidinone derivatives are known to show potent antibacterial activities against strains resistant to conventional antibacterial agents such as MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*), MRSE (methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*), QRSA (quinolone-resistant *Staphylococcus aureus*), VRE (vancomycin-resistant *Enterococci*), MDRTB (multidrug-

resistant *Mycobacterium tuberculosis*). However, although the oxazolidinone derivatives show high antibacterial activities against such resistant strains, they have disadvantages in that they show antibacterial activity only against gram-positive strains.

On the other hand, quinolone based antibacterial agents are known to have excellent antibacterial effects as are beta-lactam based antibacterial agents. They exhibit potent antibacterial activities against both gram-positive strains and gram-negative strains. However, since the advent of resistant strains such as QRSA, research to develop derivatives of the quinolone based antibacterial agents having a new structure has been continuously made.

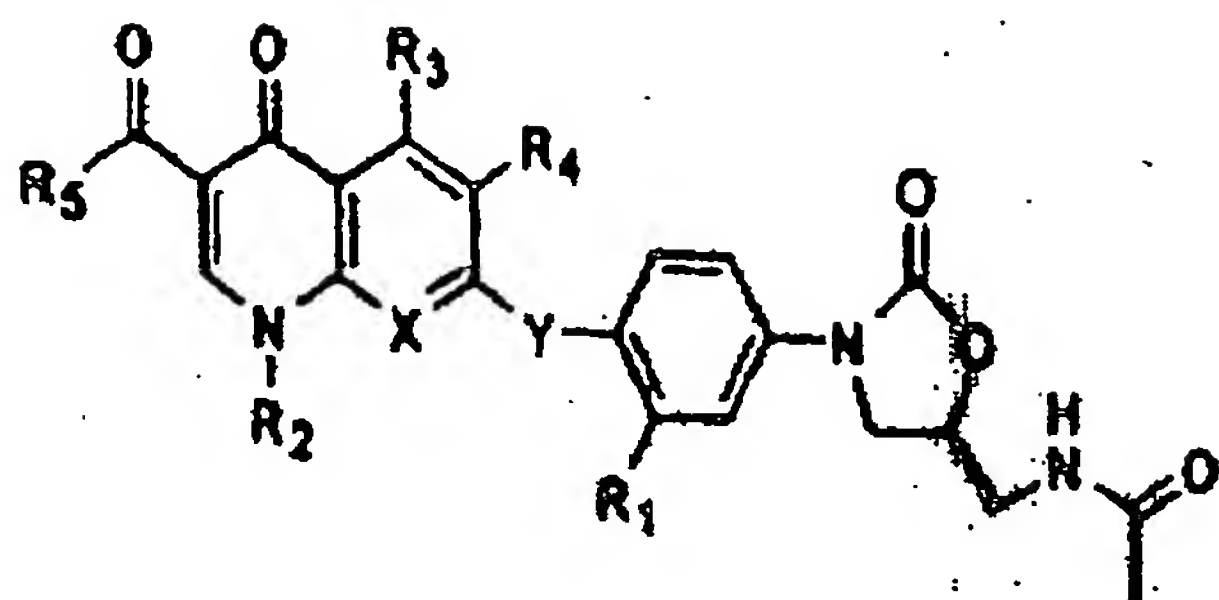
#### Technical Subject Matter to be Accomplished by Invention

Under these circumstances, the present invention is to develop new antibacterial agents which can show broad antibacterial activities against gram-positive strains or gram-negative strains and *Pseudomonas aeruginosa* strains as well as against strains resistant to multi-drugs by synthesizing a novel compound wherein quinolone and oxazolidinone are chemically linked.

That is, the known oxazolidinone compounds having potent antibacterial activity and the quinolone based antibacterial agents are linked by a linking ring of the substituents that they have in common or are linked by an adequate spacer. Through such linking method, the present inventors have succeeded in developing a novel compound of a quinolone-substituted oxazolidinone derivative which maintains the broad antibacterial activities of the quinolone based antibacterial agents and also shows activities against resistant strains, i.e., property of the oxazolidinone based antibacterial agents.

#### Constitution and Function of Invention

The present invention provides a quinolone-substituted oxazolidinone derivative represented by the following formula (1):



(I)

wherein

$R_1$  is hydrogen or fluoro;

$R_2$  is methyl, ethyl, 2-fluoroethyl, 2,2-difluoroethyl, t-butyl, cyclopropyl, 2-fluorocyclopropyl, 2-fluorophenyl, 4-fluorophenyl or 2,4-difluorophenyl, or  $R_2$  and X together form an oxazine ring of  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OC}-$ ;

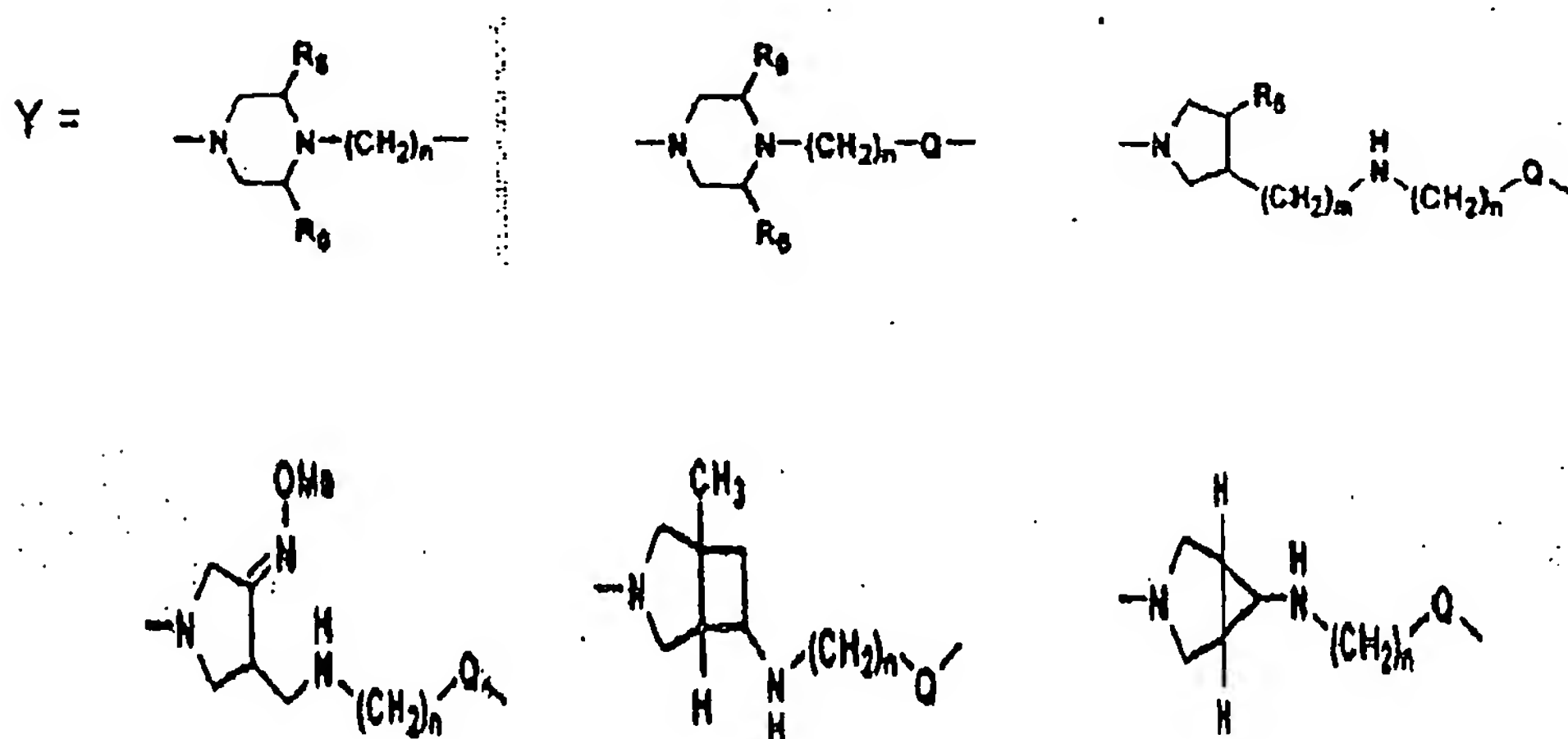
$R_3$  is hydrogen, amino or methyl;

$R_4$  is hydrogen or fluoro;

$R_5$  is hydroxy, amino, N-methylamino, N,N-dimethylamino, N-(2-hydroxyethyl)amino, N-(2-hydroxy-1-methylethyl)amino or N-morpholino;

X is nitrogen, CH, CF, CCl, CCN, CCH<sub>3</sub>, COCH<sub>3</sub>, COCH<sub>2</sub>F or COCHF<sub>2</sub>, or X and  $R_2$  together form an oxazine ring, i.e., oxazine ring of  $-\text{COCH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ;

Y is selected from the following group:



wherein a link of substituent Y between oxazolidinone and quinolone nucleus conforms to the indication direction of the right and left substituted positions of the substituents;

Q is  $-\text{CO}-$ ,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CHOH}-$ ,  $-\text{CHOCH}_3-$ ,  $-\text{C}=\text{NOH}-$  or  $-\text{C}=\text{N}-\text{OCH}_3-$ ;

$R_6$  is hydrogen or methyl;

n and m each is 0, 1 or 2, or its pharmaceutically acceptable salt.

Among the compounds of the present invention, the derivatives where Y is a piperazine ring and is linked by substitution of nitrogen at the 1,4-positions exhibited potent antibacterial activities only against gram-positive strains as in most known antibacterial oxazolidinone compounds. However, as a linking ring, Y includes a spacer such as  $-(CH_2)_n-Q-$  (where n and Q are defined above). In the case of the compound wherein a 5- or 6-membered cyclic free amine group is substituted to the quinolone antibacterial agents and the oxazolidone group is linked, they not only showed broad antibacterial activities against gram-positive strains or gram-negative strains and *Pseudomonas aruginosa* strains, but also potent antibacterial activities against resistant strains such as beta-lactam, quinolone and vancomycin, which is a property of oxazolidinone. Accordingly, depending upon the substituent Y to link, the novel oxazolidinone derivatives of the formula (1) according to the present invention can be used as an agent for treating infectious diseases of gram-positive strains and their resistant strains as in conventional oxazolidinone antibacterial agents. They can also be used as an agent for treating infectious diseases from a number of broad strains such as gram-negative strains and *Psuedomonas aruginosa* strains.

More specifically, in the present invention, the preferred compounds which show potent antibacterial activities even against gram-positive strains and strains resistant to multi-drugs, for example, include the compound (1) wherein Y is a 1,4-substituted piperazine ring, or its salt. The most preferred compounds, for example, include the compounds wherein  $R_1$  is fluoro,  $R_2$  is cyclopropyl or 2,4-difluorophenyl,  $R_2$  and X together form an oxazine ring of  $-CH(CH_3)CH_2OC-$ ,  $R_3$  is hydrogen,  $R_4$  is fluoro,  $R_5$  is hydroxy, or N-(2-hydroxyethyl)amino, X is nitrogen or  $CH$ , or X and  $R_2$  together form an oxazine ring of  $-COCH_2(CH_3)-$ , and Y is linked to two nitrogen atoms at the 1,4-positions of piperazine, or their salts.

Further, in the present invention, the preferred compounds which show broad antibacterial activities against gram-positive strains, gram-negative strains and *Psuedomonas aruginosa* strains, as well as against strains resistant to multi-drugs such as conventional beta-lactam, quinolone and vancomycin, for example, include the compound (1) wherein Q in the substituent Y is  $-CO-$  or  $CHOH$  or its salt. The most preferred compound includes the compound (1) wherein  $R_1$  is hydrogen or fluoro,  $R_2$  is

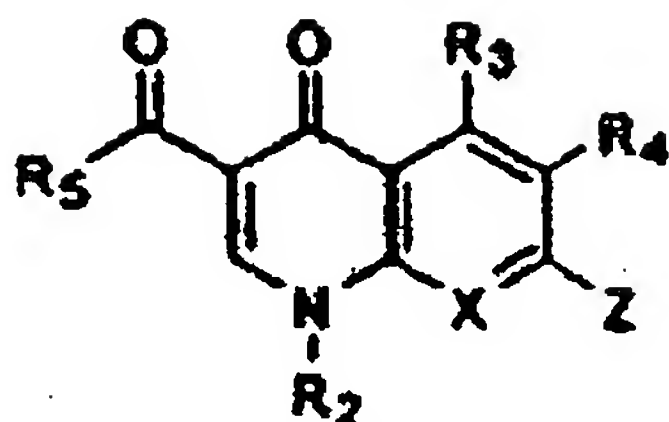


cyclopropyl or 2,4-difluorophenyl,  $R_2$  and X together form an oxazine ring of  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OC}-$ ,  $R_3$  is hydrogen,  $R_4$  is fluoro, X is nitrogen or  $\text{CH}$ , or X and  $R_2$  together form an oxazine ring of  $-\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $R_5$  is hydroxy, Q in the substituent Y is  $-\text{CO}-$  or  $-\text{CHOH}-$ , and n and m are 1. Also, the 5- or 6-membered cyclic diamine compounds substituted to Q include piperazine, 3-aminomethylpyrrolidine, or 4-aminomethyl-3-methoxyiminopyrrolidine, and bicyclic diamine,  $[1\alpha, 5\alpha, 6\alpha]$ -6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexane,  $[1\alpha, 5\alpha, 6\beta]$ -6-amino-1-methyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptane.

On the other hand, with regard to the optical activity at the 5-position of the oxazolidinone ring of the compound of the formula (1), the optical active compound having the (S)-form according to Kan-Ingold-Frelog rule shows more potent antibacterial activities than the compound having the (R)-form. Therefore, in the present invention, the derivatives wherein the oxazolidinone ring has the (S)-form are more preferable as antibacterial agents.

The compound of the formula (1) according to the present invention can form a pharmaceutically acceptable salt with a base or acid. This salt is also included in the scope of the present invention. The pharmaceutically acceptable salt of the compound of the formula (1) includes an inorganic salt, e.g., alkali metal salt such as sodium salt and potassium salt, and alkali earth metal salt such as a calcium salt and magnesium salt; salt with an organic amine such as an ammonium salt, triethylamine salt, pyridine salt and N,N-dimethylethanolamine salt using pharmaceutically acceptable amine; acid addition salts which can form a salt with the amine presented in the compound of the formula (1), for example, inorganic acid addition salt such as a hydrochloride, hydrobromide, sulfate and phosphate, or organic acid addition salt such as formic acid, acetic acid, tartaric acid, citric acid, 2-hydroxypentandioic acid, methylsulfonic acid, lactic acid, succinic acid, and benzene sulfonic acid.

The present invention also provides a process for preparing novel oxazolidinone derivatives of the formula (1) as defined above. According to the present invention, the quinolone-substituted oxazolidinone derivative of the above formula (1) or its pharmaceutically acceptable salt can be prepared by reacting a compound represented by the following formula (2):

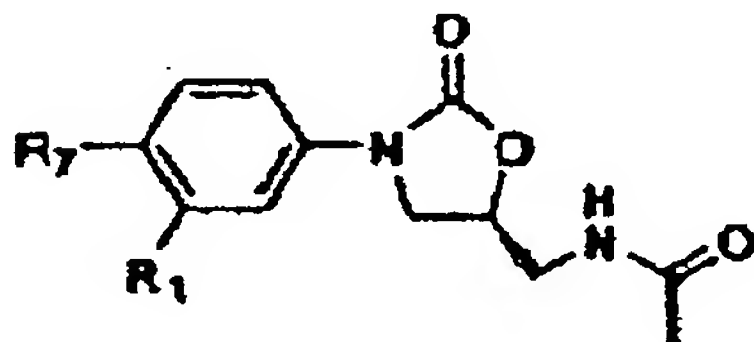


(2)

wherein, Z is fluoro or chloro,

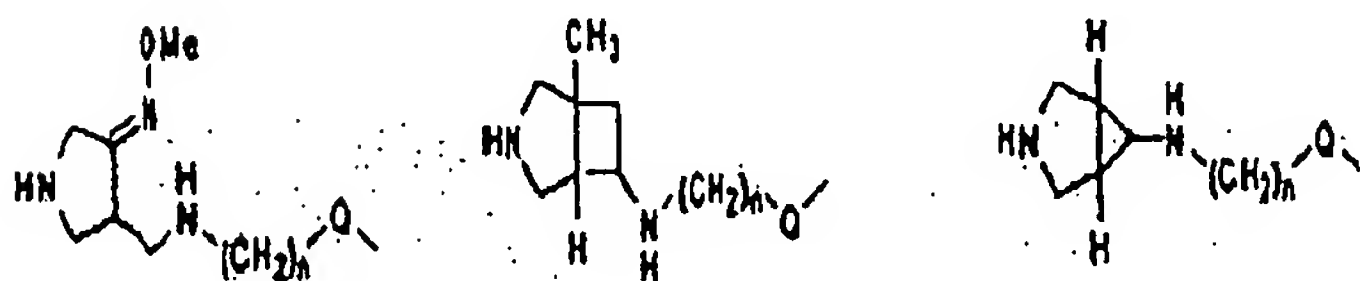
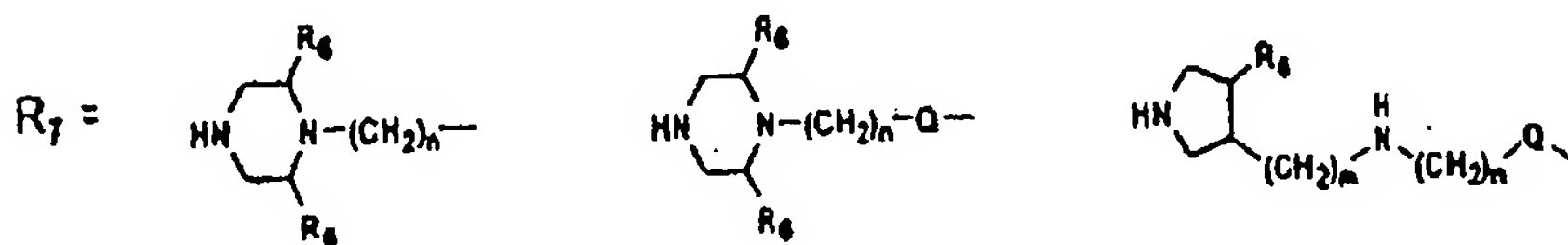
R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, and X are defined in the formula (1),

with a compound represented by the following formula (3):



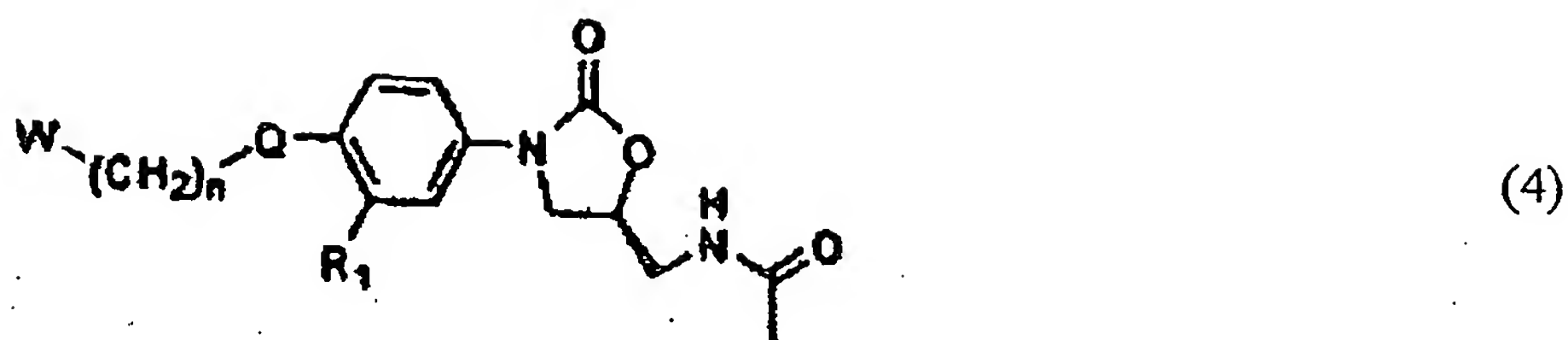
(3)

wherein, R<sub>1</sub> is hydrogen or fluoro, R<sub>7</sub> is selected from the following group:

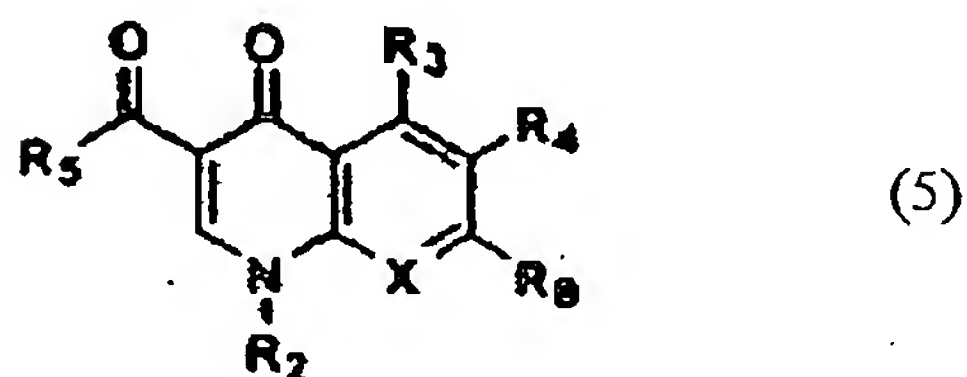


wherein, Q, R<sub>6</sub>, n and m are defined in the above formula (1).

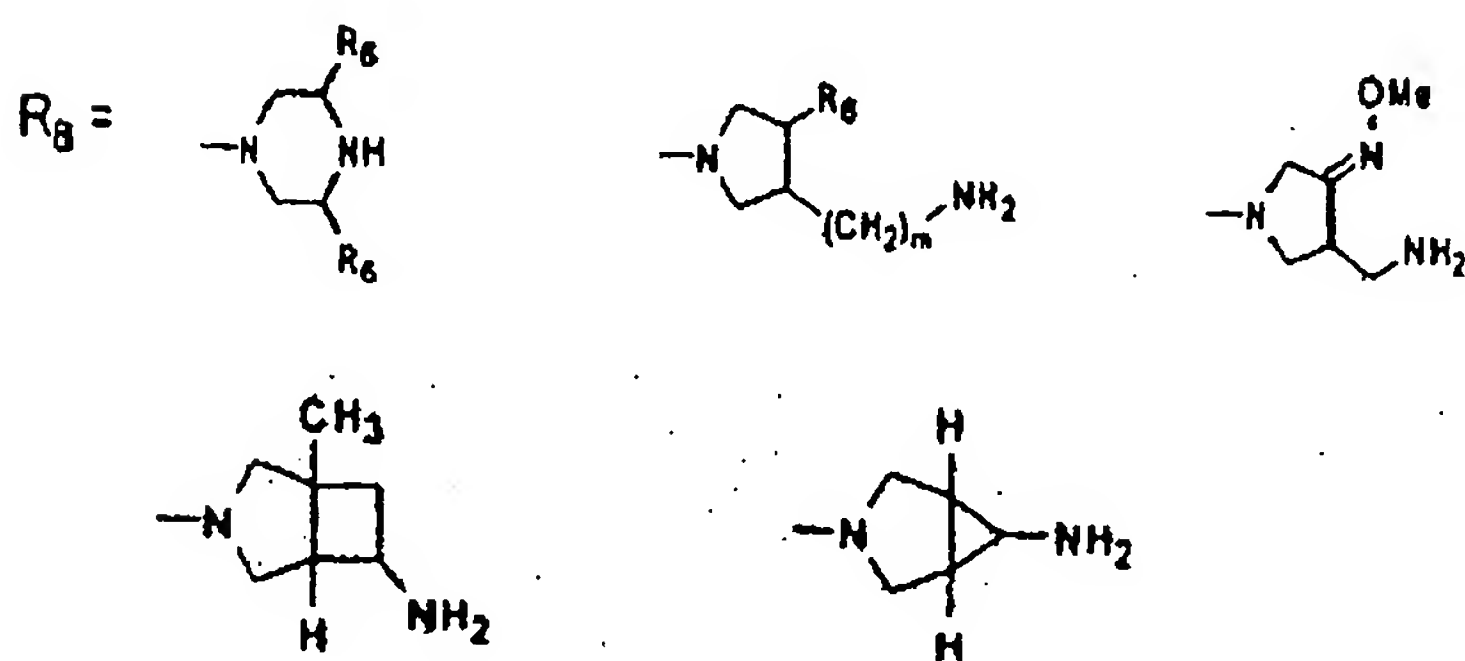
Further, the quinolone-substituted oxazolidinone derivative of the formula (1) according to the present invention can be prepared by reacting a compound represented by the following formula (4):



wherein,  $R_1$ , Q and n are defined in the above formula (1), and W is bromine, chloro, mesyl, or p-toluene sulfonyl,  
with a compound represented by the following formula (5):



wherein,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ , and X are defined in the above,  $R_6$  is selected from the following group:



wherein,  $R_6$  is hydrogen or methyl, and m is 0, 1 or 2.

However, according to this process, only the compound including Q in the formula (1) is produced. Among the amines of  $R_6$ , the chiral amines may have an optically pure stereo structure.

Further, the compound (1) wherein Q is -CHOH- can be prepared by carrying out a hydrogen-reduction of the -CO- group in the presence of a metal catalyst.

In the process according to the present invention, the compound of formula (2) is known as an intermediate for synthesizing quinolone antibacterial agents, and the process for the preparation thereof is also known. In the above formula (3), the compounds wherein Y is a piperazine ring linked at the 1,4-positions can be prepared by the process disclosed in the reference (*J. Med. Chem.* 1996, 39, 673). Also, the compounds of formula (3) can be easily prepared either by the process disclosed in the references (*J. Med. Chem.* 1989, 32, 1673; 1990, 33, 2569; 1996, 39, 673; *Tetrahedron*, 1989, 45(5), 1323) or by reacting a compound of formula (4) prepared according to their modified process with amines wherein a secondary amino group of the amines, substituent R<sub>8</sub> of the formula (5), is protected by a suitable protecting group. The compounds of formula (5) as defined above can be obtained by reacting the compounds of formula (2) with amines of R<sub>8</sub> as shown above, in the process for preparing quinolone antibacterial agents.

In the process according to the present invention, solvents which can be used include organic solvents having high polarity such as dimethylformamide (DMF), dimethylsulfoxide (DMSO), methanol, ethanol and acetonitrile, or a mixture of these solvents and water. Also, bases which can be used include organic amines such as pyridine, triethylamine, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), or inorganic alkali such as potassium carbonate and sodium carbonate.

In the process according to the present invention, the reaction temperature and time may depend on the reaction conditions, such as the solvent used. Usually, the reaction temperature ranges from room temperature to 80°C, and the reaction time ranges from about 5 to 12 hours.

The oxazolidinone derivatives of the present invention having the above formula (1) usually have poor solubility in a non-polar organic solvent or water. Therefore, they are separated by adding reactants to water or adding reactants to non-polar organic solvents to give a solid, then re-crystallized by an organic solvent or separated and purified by column chromatography.

In addition, the present invention provides an antibacterial composition comprising the quinolone-substituted oxazolidinone derivatives of the formula (1) as defined above, or its pharmaceutically acceptable salt as an active component. As mentioned above, the quinolone-substituted oxazolidinone derivatives of the present invention not only exhibit potent antibacterial activities against various gram-positive strains, gram-negative strains and *Pseudomonas aeruginosa* strains, but also against strains resistant to conventional antibacterial agents. In some cases, the derivatives exhibit potent antibacterial activities against several kinds of gram-positive strains and staphylococcus strains having resistance to beta-lactam and quinolone. Therefore, they can be clinically advantageously used as agents for treating numerous bacterial infectious diseases or as oral or injectable formulations.

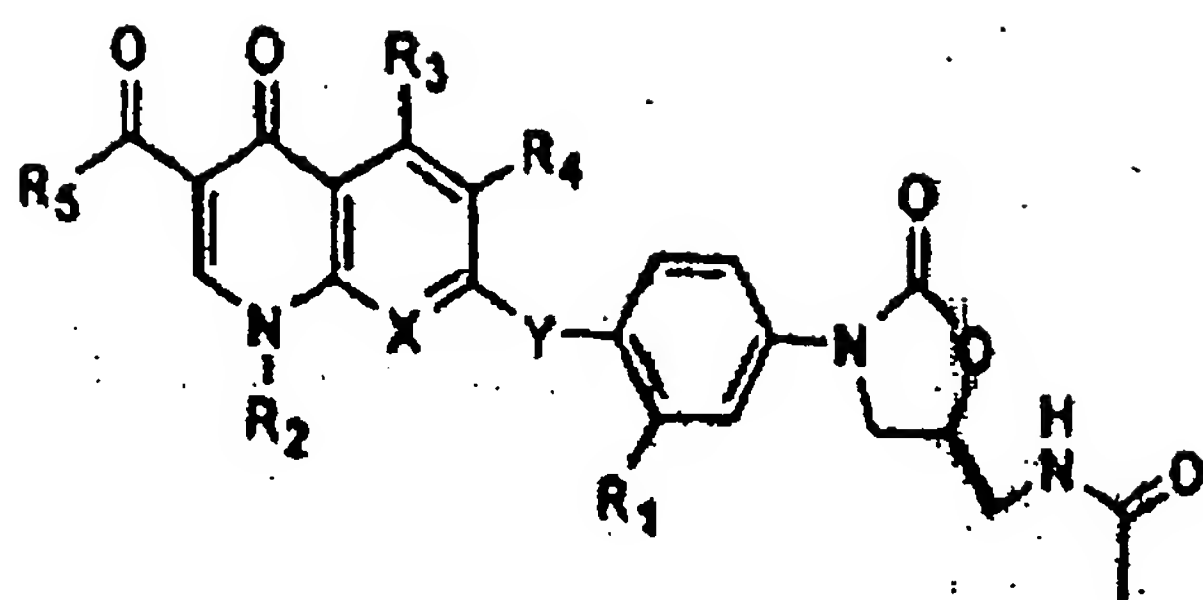
Antibacterial compositions which can be clinically advantageously used for the purpose of preventing and treating infectious diseases caused by several bacteria can be formulated by admixing them with a conventionally used excipient. The formulation includes a preparation used in the pharmaceutical field, for example, an oral preparation such as a tablet, a capsule, a suspension, a troche and a solution, injectable solution or injectable preparation as suspension, or a topical preparation such as a suppository, an ointment and a cream. Preferably, it is suitable to formulate into an oral tablet, an intravenous injection or intramuscular injection. Hydrogen ion buffers for use in the injections include lysine, arginine, N-methylglucamine, citric acid sodium, bicarbonate, trisodiumorthophosphate and the like.

The present invention is more specifically described by way of the following examples, but they merely illustrate the present invention and do not limit the invention.

#### (57) Patent Claims

1. Quinolone-substituted oxazolidinone derivative represented by the following formula (1):





(1)

wherein

$R_1$  is hydrogen or fluoro;

$R_2$  is methyl, ethyl, 2-fluoroethyl, 2,2-difluoroethyl, t-butyl, cyclopropyl, 2-fluorocyclopropyl, 2-fluorophenyl, 4-fluorophenyl or 2,4-difluorophenyl, or  $R_2$  and X together form an oxazine ring of  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OC}-$ ;

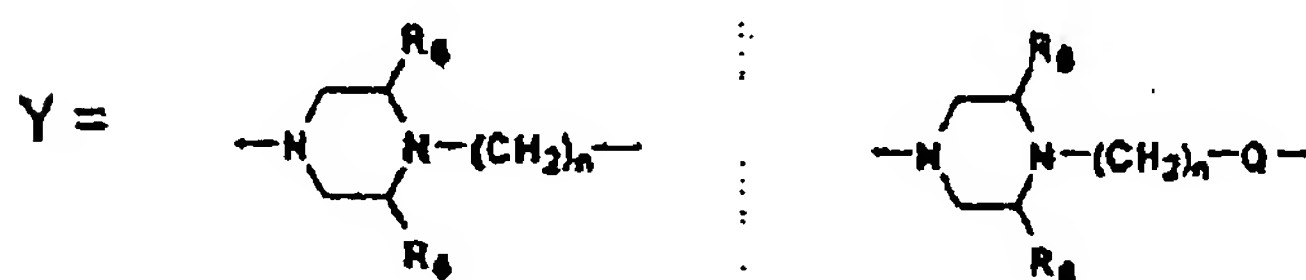
$R_3$  is hydrogen, amino or methyl;

$R_4$  is hydrogen or fluoro;

$R_5$  is hydroxy, amino, N-methylamino, N,N-dimethylamino, N-(2-hydroxyethyl)amino, N-(2-hydroxy-1-methylethyl)amino or N-morpholino;

X is nitrogen, CH, CF, CCl, CCN, CCH<sub>3</sub>, COCH<sub>3</sub>, COCH<sub>2</sub>F or COCHF<sub>2</sub>, or X and  $R_2$  together form an oxazine ring of  $-\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ;

Y is selected from the following group:



wherein a link of substituent Y between oxazolidinone and quinolone nucleus conforms to the indication direction of the right and left substituted positions of the substituents;

Q is  $-\text{CO}-$ ,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CHOH}-$ ,  $-\text{CHOCH}_3-$ ,  $-\text{C}=\text{NOH}-$  or  $-\text{C}=\text{N}-\text{OCH}_3-$ ;

$R_6$  is hydrogen or methyl;

n is 0, 1 or 2, or its pharmaceutically acceptable salt.

2. (Cancelled)

3. The quinolone-substituted oxazolidinone derivative according to Claim 1, wherein

Q is -CO- or -CHOH, - or its pharmaceutically acceptable salt.

4. The quinolone-substituted oxazolidinone derivative according to Claim 1, which is selected from the group consisting of:

7-[4-(4-((5S)-5-[(acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolan-3-yl)-2-fluorophenyl)piperazino]-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinoline carboxylic acid,

7-[4-(4-((5S)-5-[(acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolan-3-yl)-2-fluorophenyl)piperazino]-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro[1,8]naphthyridine-3-carboxylic acid,

7-[4-(4-((5S)-5-[(acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolan-3-yl)-2-fluorophenyl)piperazino]-1-(2,4-difluorophenyl)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro[1,8]naphthyridine-3-carboxylic acid,

10-[4-(4-((5S)-5-[(acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolan-3-yl)-2-fluorophenyl)piperazino]-9-fluoro-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinoline-6-carboxylic acid,

(3S)-10-[4-(4-((5S)-5-[(acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolan-3-yl)-2-fluorophenyl)piperazino]-9-fluoro-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinoline-6-carboxylic acid,

7-{4-[2-(4-((5S)-5-[(acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolan-3-yl)phenyl)-2-oxoethyl]piperazino}-1-(2,4-difluorophenyl)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro[1,8]naphthyridine-3-carboxylic acid,

7-{4-[2-(4-((5S)-5-[(acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolan-3-yl)-2-oxoethyl)piperazino]-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro[1,8]naphthyridine-3-carboxylic acid,

7-{4-[2-(4-((5S)-5-[(acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolan-3-yl)phenyl)-2-oxoethyl]piperazino}-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinoline carboxylic acid,

7-{4-[2-(4-((5S)-5-[(acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolan-3-yl)phenyl)-2-hydroxyethyl]piperazino}-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinoline carboxylic acid hydrochloride,

7-{4-[2-(4-((5S)-5-[(acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolan-3-yl)phenyl)-2-hydroxyiminoethyl]piperazino}-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinoline carboxylic acid,

10-{4-[2-(4-((5S)-5-[(acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolan-3-yl)phenyl)-2-oxoethyl]piperazino}-9-fluoro-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinoline-6-carboxylic acid,

7-{4-[3-(4-((5S)-5-[(acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolan-3-yl)phenyl)-3-oxopropyl]piperazino}-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinoline carboxylic acid,

10-{4-[3-(4-((5S)-5-[(acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolan-3-yl)phenyl)-3-oxopropyl]piperazino}-9-fluoro-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]-6-quinoline carboxylic acid,

N1-((5S)-3-(4-{4-[8-cyclopropyl-3-fluoro-6-(morpholinocarbonyl)-5-oxo-5,8-dihydro[1,8]naphthyridine-2-yl]piperazino}-3-fluorophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolan-5-yl)methyl)acetamide.

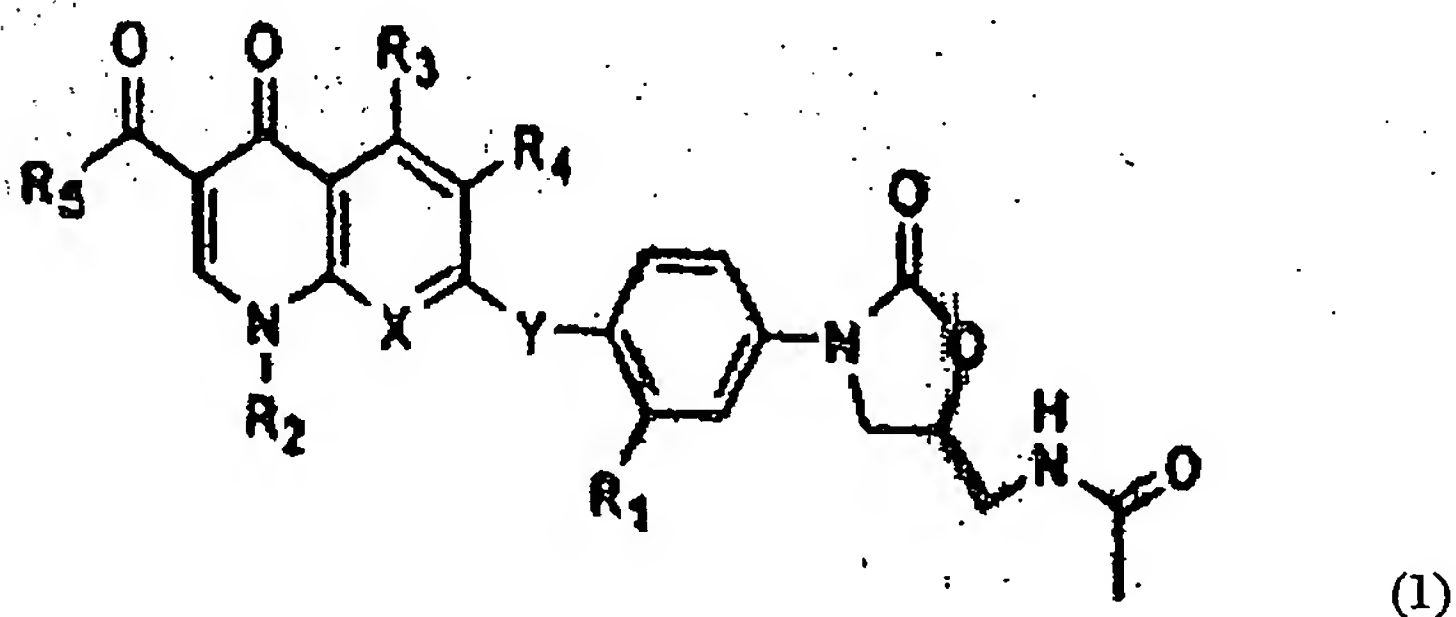
N3-(2-hydroxyethyl)-7-[4-(4-((5S)-5-[(acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolan-3-yl)-2-fluorophenyl)piperazino]-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro[1,8]naphthyridine-3-carboxamide,

N3-(2-hydroxyethyl-1-methylethyl)-7-[4-(4-((5S)-5-[(acetylamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolan-3-yl)-2-fluorophenyl)piperazino]-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro[1,8]naphthyridine-3-carboxamid,

7-[4-(4-((5S)-5-[(acetoamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolan-3-yl)-2-benzoyl)piperazino]-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro[1,8]naphthyridine-3-carboxylic acid, and

7-[4-(4-{(5S)-5-[(acetoamino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolan-3-yl}-2-fluorobenzoyl)piperazino]-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro-3-quinoline carboxylic acid, or its pharmaceutically acceptable salt.

5. A process for preparing a quinolone-substituted oxazolidinone derivative represented by the following formula (1):



wherein

$R_1$  is hydrogen or fluoro;

$R_2$  is methyl, ethyl, 2-fluoroethyl, 2,2-difluoroethyl, t-butyl, cyclopropyl, 2-fluorocyclopropyl, 2-fluorophenyl, 4-fluorophenyl or 2,4-difluorophenyl, or  $R_2$  and X together form an oxazine ring of  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OC}-$ ;

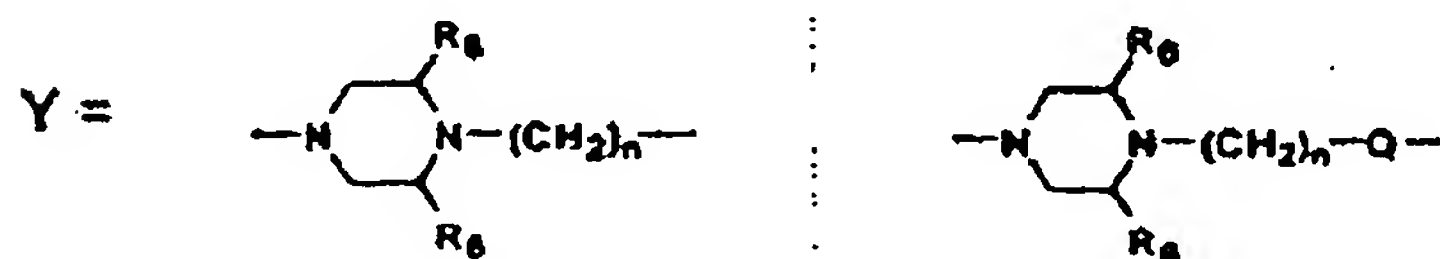
$R_3$  is hydrogen, amino or methyl;

$R_4$  is hydrogen or fluoro;

$R_5$  is hydroxy, amino, N-methylamino, N,N-dimethylamino, N-(2-hydroxyethyl)amino, N-(2-hydroxy-1-methylethyl)amino or N-morpholino;

X is nitrogen, CH, CF, CCl, CCN, CCH<sub>3</sub>, COCH<sub>3</sub>, COCH<sub>2</sub>F or COCHF<sub>2</sub>, or X and  $R_2$  together form an oxazine ring of  $-\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ;

Y is selected from the following group :



wherein a link of substituent Y between oxazolidinone and quinolone nucleus conforms

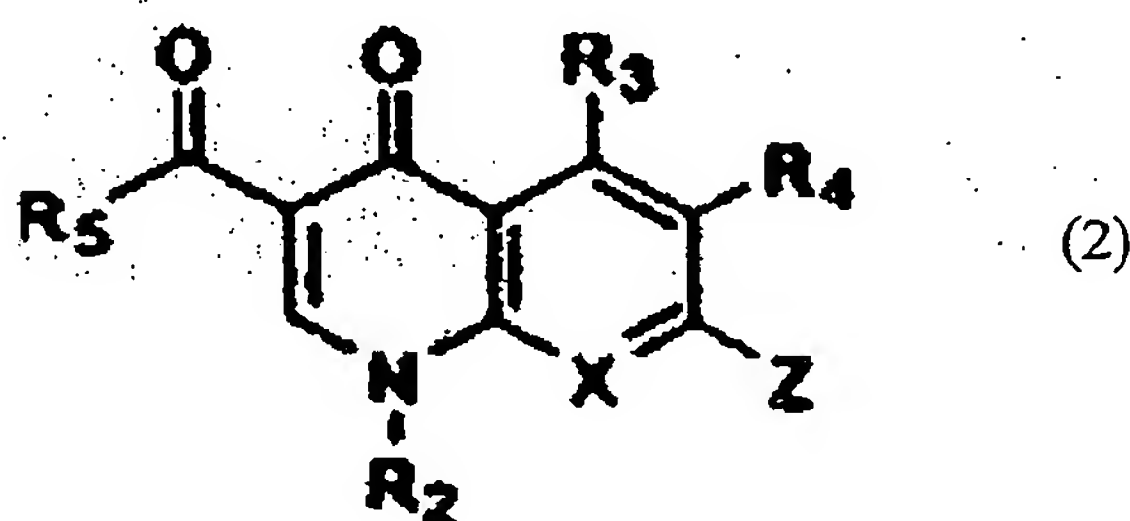
to the indication direction of the right and left substituted positions of the substituents;

Q is  $-\text{CO}-$ ,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CHOH}-$ ,  $-\text{CHOCH}_3-$ ,  $-\text{C}=\text{NOH}-$  or  $-\text{C}=\text{N}-\text{OCH}_3-$ ;

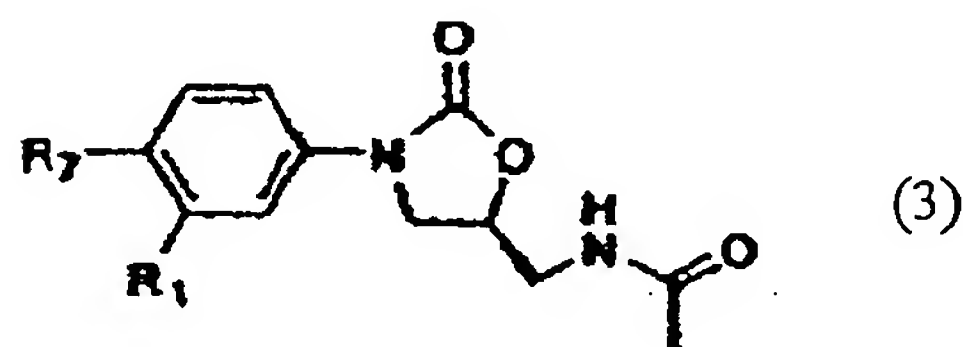
$\text{R}_6$  is hydrogen or methyl;

n is 0, 1 or 2, or its pharmaceutically acceptable salt,

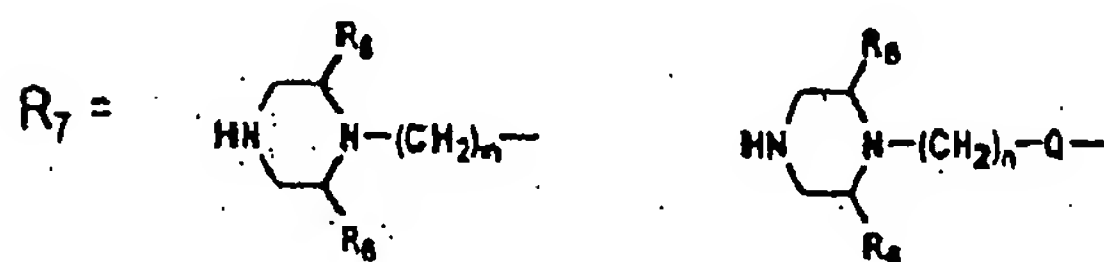
which comprises reacting a compound represented by the following formula (2):



wherein, Z is fluoro or chloro, and  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$ , and X are defined in the above, with a compound represented by the following formula (3):



wherein,  $\text{R}_1$  is hydrogen or fluoro,  $\text{R}_7$  is selected from the following group:

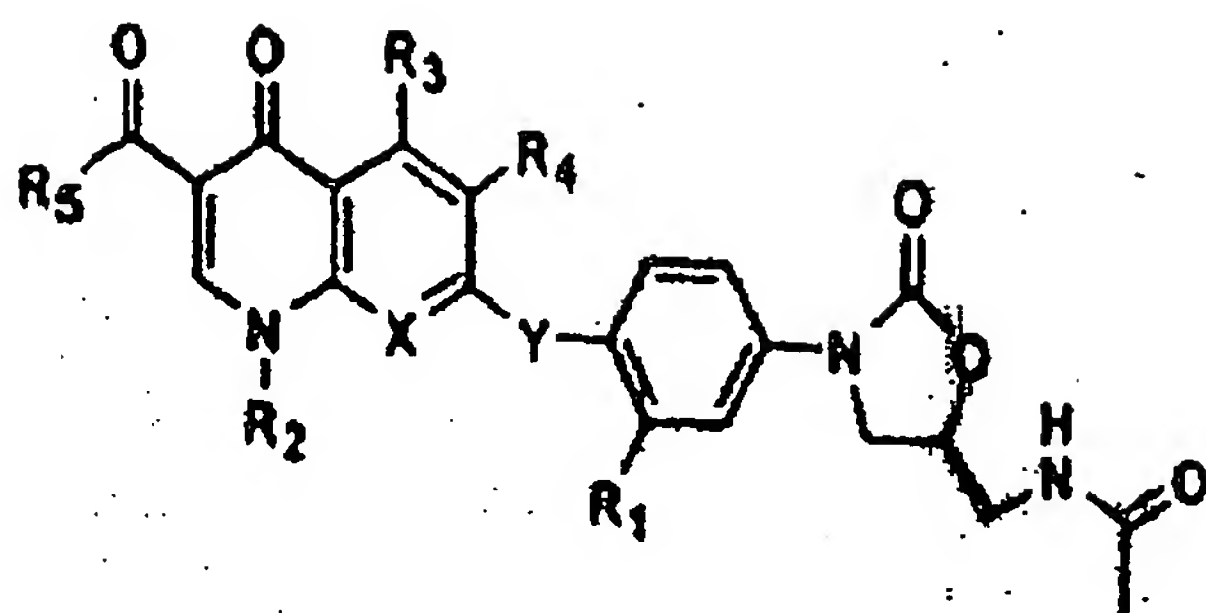


wherein, Q is  $-\text{CO}-$ ,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CHOH}-$ ,  $-\text{CHOCH}_3-$ ,  $-\text{C}=\text{NOH}-$  or  $-\text{C}=\text{N}-\text{OCH}_3-$ ;

$\text{R}_6$  is hydrogen or methyl; and n is 0, 1 or 2.

6. A process for preparing a quinolone-substituted oxazolidinone derivative represented by the following formula (1):





(1)

wherein,

$R_1$  is hydrogen or fluoro;

$R_2$  is methyl, ethyl, 2-fluoroethyl, 2,2-difluoroethyl, t-butyl, cyclopropyl, 2-fluorocyclopropyl, 2-fluorophenyl, 4-fluorophenyl or 2,4-difluorophenyl, or  $R_2$  and X together form an oxazine ring of  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OC}-$ ;

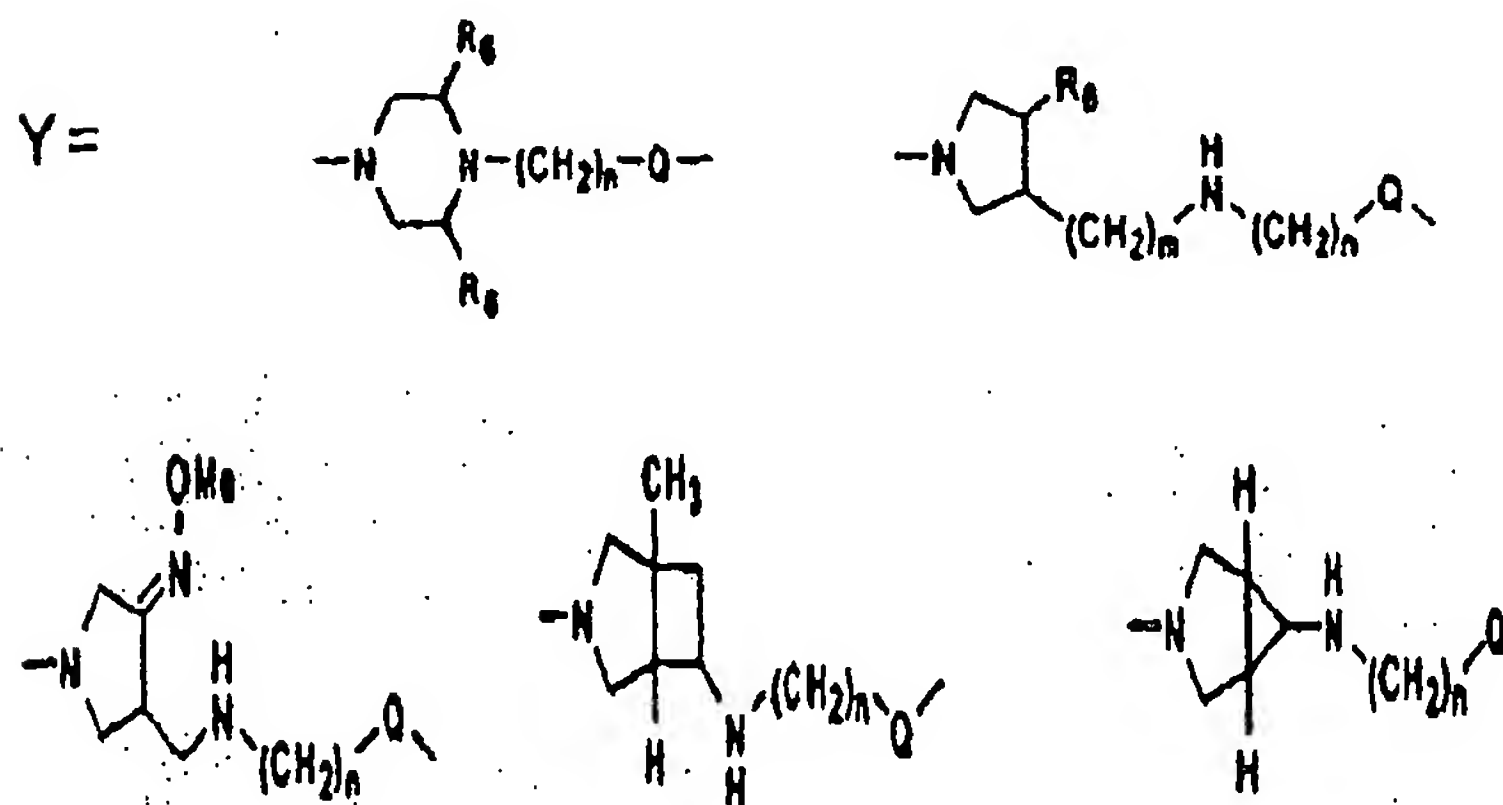
$R_3$  is hydrogen, amino or methyl;

$R_4$  is hydrogen or fluoro;

$R_5$  is hydroxy, amino, N-methylamino, N,N-dimethylamino, N-(2-hydroxyethyl)amino, N-(2-hydroxy-1-methylethyl)amino or N-morpholino;

X is nitrogen, CH, CF, CCl, CCN, CCH<sub>3</sub>, COCH<sub>3</sub>, COCH<sub>2</sub>F or COCHF<sub>2</sub>, or X and  $R_2$  together form an oxazine ring of  $-\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ;

Y is selected from the following group:

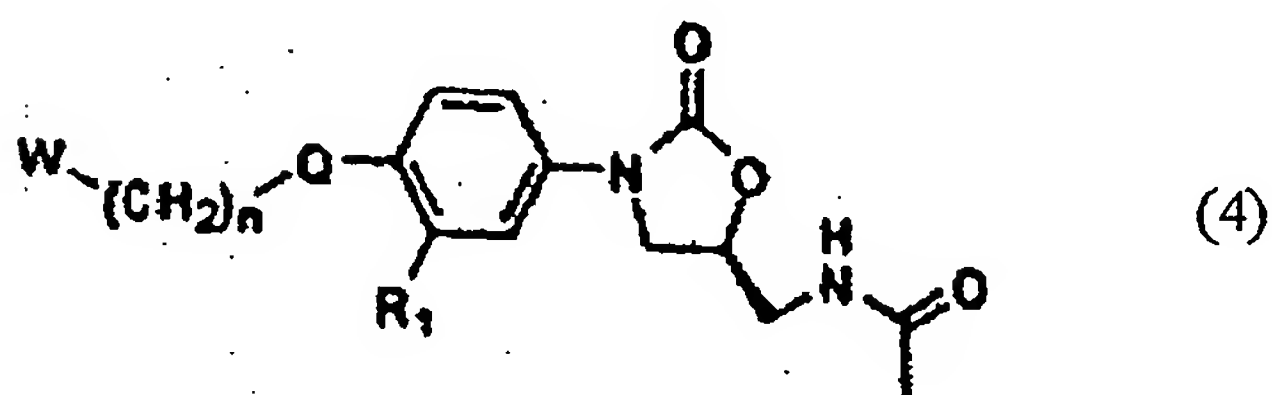


wherein a link of substituent Y between oxazolidinone and quinolone nucleus conforms to the indication direction of the right and left substituted positions of the substituents;

Q is  $-\text{CO}-$ ,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CHOH}-$ ,  $-\text{CHOCH}_3-$ ,  $-\text{C}=\text{NOH}-$  or  $-\text{C}=\text{N}-\text{OCH}_3-$ ;

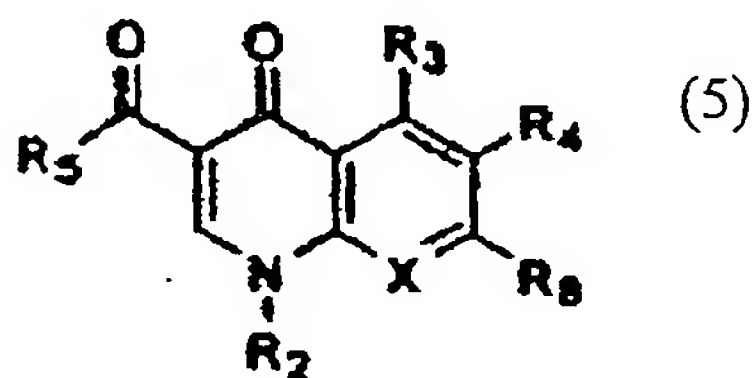
$R_6$  is hydrogen or methyl;

n and m each is 0, 1 or 2, or its pharmaceutically acceptable salt, which comprises reacting a compound represented by the following formula (4):

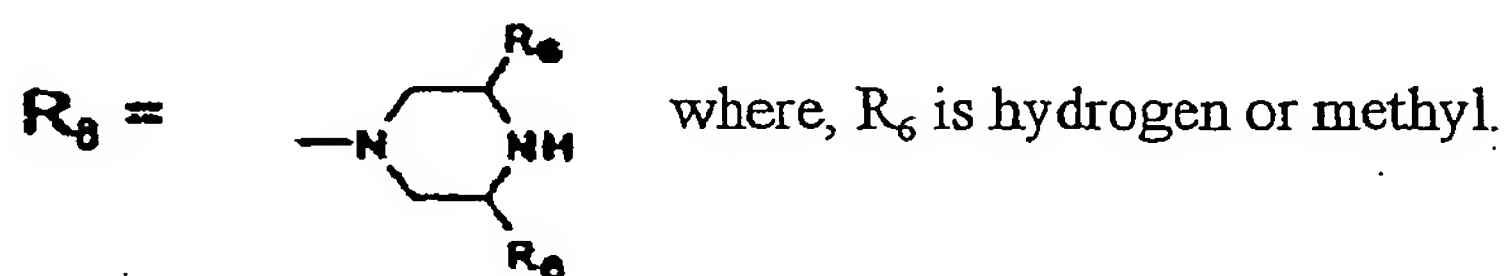


wherein,  $R_1$ , Q and n are defined in the above, and W is bromine, chloro, mesyl, or p-toluene sulfonyl,

with a compound represented by the following formula (5):



wherein,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ , X and n is defined in the above,  $R_8$  is selected from the following group:



7. The process for preparing a quinolone-substituted oxazolidinone derivative or its pharmaceutically acceptable salt according claims 5 or 6, wherein in the formula (1), after the compound wherein Q is  $-\text{CO}-$  is prepared, the compound wherein Q is  $-\text{CHOH}$  is prepared by a hydrogen-reduction in the presence of metal catalyst.

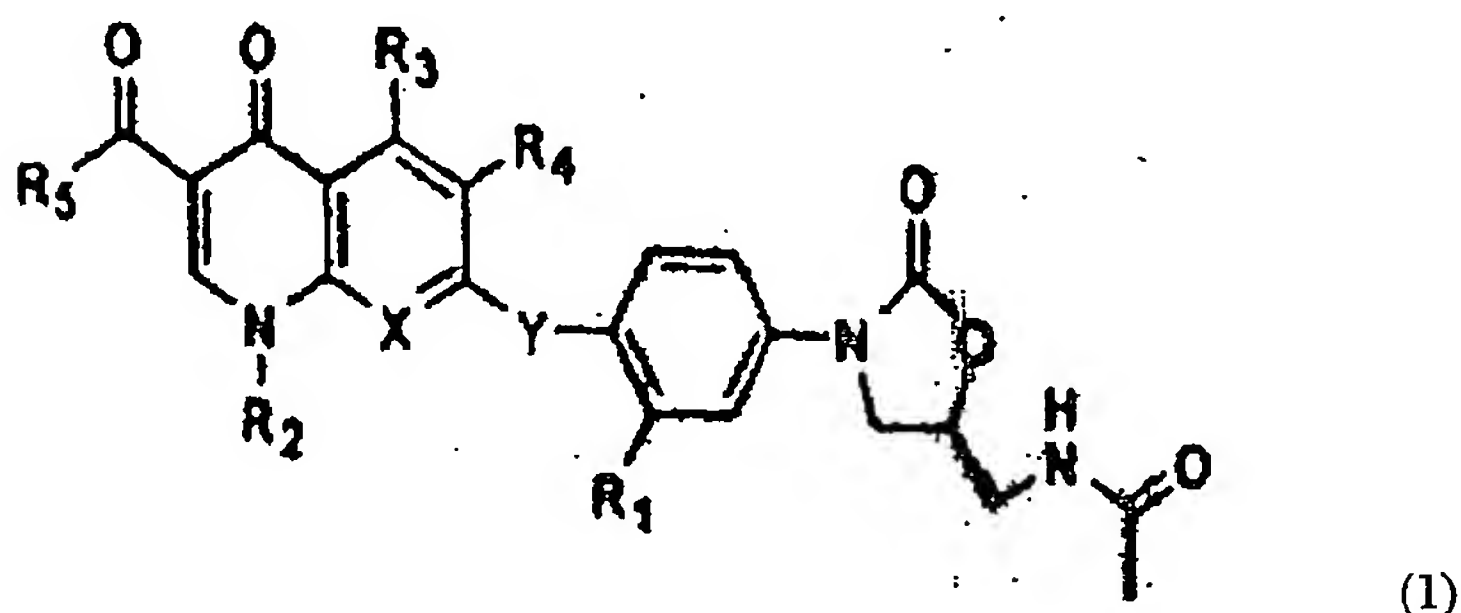
8. The process for preparing a quinolone-substituted oxazolidinone derivative or its pharmaceutically acceptable salt according claims 5 or 6, wherein the reaction is carried out in the presence of organic solvents selected from the group consisting of dimethylformamide, dimethylsulfoxide, methanol, ethanol, acetonitrile, water and

mixed solvent thereof.

9. The process for preparing a quinolone-substituted oxazolidinone derivative or its pharmaceutically acceptable salt according claims 5 or 6, wherein the reaction is carried out in the presence of base selected from the group consisting of pyridine, triethylamine, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), potassium carbonate and sodium carbonate.

10. The process for preparing a quinolone-substituted oxazolidinone derivative or its pharmaceutically acceptable salt according claims 5 or 6, wherein the range of reaction temperature is from 20 to 80°C.

11. An antibacterial composition comprising an effective amount of quinolone-substituted oxazolidinone derivative represented by the following formula (1) or its pharmaceutically acceptable salt as an active component together with a pharmaceutically acceptable carrier:



wherein

R<sub>1</sub> is hydrogen or fluoro;

R<sub>2</sub> is methyl, ethyl, 2-fluoroethyl, 2,2-difluoroethyl, t-butyl, cyclopropyl, 2-fluorocyclopropyl, 2-fluorophenyl, 4-fluorophenyl or 2,4-difluorophenyl, or R<sub>2</sub> and X together form an oxazine ring of -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OC-;

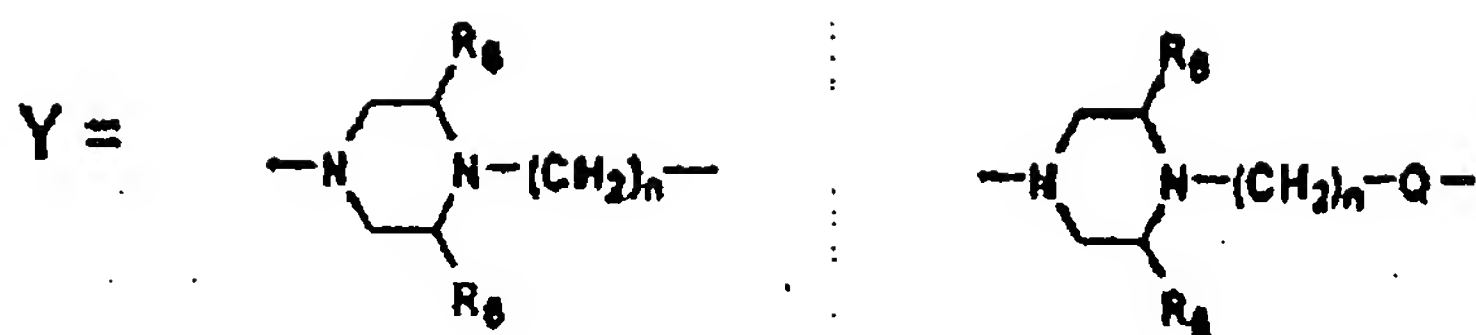
R<sub>3</sub> is hydrogen, amino or methyl;

R<sub>4</sub> is hydrogen or fluoro;

R<sub>5</sub> is hydroxy, amino, N-methylamino, N,N-dimethylamino, N-(2-hydroxyethyl)amino, N-(2-hydroxy-1-methylethyl)amino or N-morpholino;

X is nitrogen, CH, CF, CCl, CCN, CCH<sub>3</sub>, COCH<sub>3</sub> or COCHF<sub>2</sub>, or X and R<sub>2</sub> together form an oxazine ring of -COCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-;

Y is selected from the following group:



wherein a link of substituent Y between oxazolidinone and quinolone nucleus conforms to the indication direction of the right and left substituted positions of the substituents;

Q is  $-\text{CO}-$ ,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CHOH}-$ ,  $-\text{CHOCH}_3-$ ,  $-\text{C}=\text{NOH}-$  or  $-\text{C}=\text{N}-\text{OCH}_3-$ ;

$\text{R}_6$  is hydrogen or methyl;

n is 0, 1 or 2.